FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1964 N° 12

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

MASSON ALAIN

né à Verdun le 20 juillet 1936

INTERNE DES HOPITAUX DE STRASBOURG

CONTRIBUTION à L'ETUDE des DIARRHÉES CHRONIQUES par INTOLERANCE au SACCHAROSE

président : M. R. SACREZ, Professeur

IMPRIMERIE VÉSULIENNE - VESOUL

1964

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES DIARRHÉES CHRONIQUES PAR INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1964 N° 12

THÈSE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

MASSON ALAIN

né à Verdun le 20 juillet 1936

INTERNE DES HOPITAUX DE STRASBOURG

CONTRIBUTION à L'ETUDE des DIARRHÉES CHRONIQUES par INTOLERANCE au SACCHAROSE

président : M. R. SACREZ, Professeur

IMPRIMERIE VÉSULIENNE - VESOUL

1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. FONTAINE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

Professeurs titulaires :

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ-MAYER G.
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale *A*	FONTAINE
Clinique Chirurgicale *B*	WEISS
Clinique Médicale *A*	WARTER
Clinique Médicale *B*	STAHL
Clinique Dermatologique	WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER
Clinique Gynécologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N...
Maladies Infectieuses	THIODET

Professeurs sans chaire :

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Histologie	MARESCAUX
Biologie Médicale	KARLI
Anatomie Pathologique	BATZENSCHLAGER
Anatomie Normale	KORITKE
Chimie Biologique	WEILL J.-D.

Maîtres de Conférence agrégés :

MM. Aprosio
Bockel
Bollack
Bronner
Chambon
Chambron
Dorner
Gandar

MM. Isch
Israel
Jahn
Kieny
Kirn
Lavillaureix
Levy J.-M.
Mantz

MM. Muller P.
Schaff
Schneegans
Schwartz
Sibilly
Warter P.
Weill J.-P.
Witz

Agrégés :

MM. Burghard
Champy
Fincker
Frank
Grenier
Hollender

MM. Juif
Klotz
Marcoux
Mehl
Muller J.-N.

Agrégés libres :

MM. Buck, Forster, Kuhlmann D., Kuntzmann, Vœgtlin, Beyer.

Directeur de l'Institut Dentaire :

M. Vedrine.

Chargés d'un Cours d'Enseignement Complémentaire :

MM. Mathis, Moïse, Mugler A., Singer, Tissier, Mme Mayer S.

Professeurs honoraires :

MM. Aron M.
Barre
Benoit
Hanns
Redslob

MM. Rohmer
Roederer
Vaucher
Vintemberger

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A notre Maître et Président de Thèse, Monsieur le Professeur SACREZ :

Un stage d'Externe sous ses ordres nous a fait découvrir combien la Pédiatrie pouvait être attachante et a déterminé notre orientation ultérieure.

Au cours des années d'internat passées dans sa clinique, sa bienveillance et sa compréhension à notre égard ne se sont jamais démenties.

Qu'il veuille bien trouver dans ce travail un modeste témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur agrégé, J.-G. Juif *:*

Il nous a dirigé dans ce travail avec une infinie patience. Nous lui en sommes extrêmement reconnaissants.

Aux membres de notre Jury :

Nous les remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur agrégé E. SCHNEEGANS *:*

Nous avons passé dans son service une année très fructueuse.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Strasbourg :

PLAN

- Introduction.
- Physiologie de la digestion et de l'absorption des sucres.
- Histoire clinique de notre cas.
- Etude biologique. Examens complémentaires.
- Description clinique d'ensemble de l'intolérance au saccharose.
- Etude physiopathologique et biologique de l'intolérance au saccharose.
- Le problème des intolérances associées.
- Diagnostic différentiel.
- Conclusions.

INTRODUCTION

De tout temps, on a envisagé la possibilité d'une mauvaise tolérance à certains aliments. Ce n'est que récemment que des données précises ont été acquises. Les progrès réalisés dans le traitement des diarrhées d'origine infectieuse ou parasitaire ont laissé au pédiatre le loisir d'étudier les diarrhées chroniques relevant d'une autre étiologie.

La maladie cœliaque a longtemps dominé ce chapitre de pathologie infantile. Elle fut décrite dès 1888 par Gee. On envisagea pour expliquer les troubles une mauvaise tolérance à certains constituants des farines. Les recherches de Dicke, Weijers et Van de Kamer d'une part, d'Anderson, Frazer et collaborateurs d'autre part, ont établi que l'amidon est bien toléré, tandis que la gliadine du gluten est nuisible. La gliadine est une protéine particulièrement riche en certains acides aminés (glutamine, proline). Les recherches actuelles tendent à déterminer quelle est, en dernière analyse, la chaîne polypeptidique qui est mal tolérée.

La description de la fibrose kystique du pancréas par Andersen, en 1938, a constitué la deuxième étape importante du démembrement de ces diarrhées chroniques, ni infectieuses, ni parasitaires.

La connaissance des intolérances aux sucres est plus récente. Andersen, en 1947, considérait l'intolérance à l'amidon comme une forme mineure de la maladie cœliaque. Delthil (31) essaya, en 1953, de tracer un tableau clinique de l'intolérance au saccharose. A côté d'un syndrome dyspeptique (constipation avec selles alcalines, ballonnement abdominal), il décrivit des manifestations cutanées (érythèmes variés, prurigo) et des troubles du comportement (agitation, insomnie). Il affirmait : « ... sans doute, chez ces sujets, la sécrétion d'invertine, ferment électif du saccharose, est-elle insuffisante ». En 1955, Cl. Polonovski (54), qui étudiait le problème des lactosuries du nourrisson, envisagea l'hypothèse d'un déficit en lactase et en invertase intestinales à l'origine d'un cas de diarrhée chronique avec méliturie. En 1958, Durand (32) rapporta un cas mortel de dyspepsie avec lactosurie et acidose tubulaire. Il imputa la double symptomatologie intestinale et rénale au déficit en lactase intestinale. En 1959, Holzel, Schwarz et Sutcliffe (43) ont

créé, à propos d'un cas familial de diarrhée chronique, le concept d'une intolérance au lactose par alactasie congénitale. Les arguments fournis par Holzel étaient doubles :

- Thérapeutiques : la suppression du lait de l'alimentation suffisait à arrêter une diarrhée liquide existant depuis la naissance.
- Biologiques : la courbe d'hyperglycémie provoquée était absolument plate après ingestion de lactose, alors qu'elle s'élevait normalement après ingestion de glucose + galactose en quantité équivalente.

En 1960, Weijers, Van de Kamer, Mossel et Dicke (64) rapportaient les premiers cas d'intolérance au saccharose, affection caractérisée par une diarrhée acide et non par une constipation alcaline comme l'avait pensé Delthil. Ces auteurs ont étudié la physiopathologie de la maladie et ont précisé les critères biologiques permettant le diagnostic. De nombreux cas ont été publiés depuis, dans lesquels existe souvent une intolérance associée à d'autres sucres : amidons, dextrines, maltose ou isomaltose.

En 1962, Lindqvist et Meeuwisse (48) d'une part, Laplane, Polonovski, Etienne, Debray, Lods et Pissarro (46) de l'autre, ont décrit : « L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif », réalisant un tableau clinique voisin de celui de l'intolérance du saccharose ou au lactose. Le fructose serait le seul des sucres apportés par l'alimentation qui soit bien supporté.

Avant de présenter le cas d'intolérance au saccharose que nous avons observé, nous ferons une étude succincte de la physiologie de la digestion — absorption des glucides, en insistant particulièrement sur ce qui concerne le saccharose.

PHYSIOLOGIE - PLAN

I. L'APPORT ALIMENTAIRE DE GLUCIDES.

II. LA DIGESTION DES GLUCIDES.

1° Rappel de quelques notions sur les glucides : les liaisons osidiques.

2° La digestion de l'amidon.

A. — La structure des différents types d'amidon.

B. — L'hydrolyse de l'amidon.

3° La digestion des disaccharides.

A. — La structure des principaux disaccharides.

B. — L'hydrolyse des disaccharides.

α Localisation le long du tractus gastro-intestinal.

β Localisation intra ou extracellullaire de l'hydrolyse des disaccharides.

a) la théorie de l'hydrolyse extracellulaire.

b) la théorie de l'hydrolyse intracellulaire.

C. — Les enzymes responsables de l'hydrolyse des disaccharides.

α Les premiers travaux.

β Les recherches sur la muqueuse intestinale humaine.

γ Les essais de solubilisation des disaccharidases humaines.

D. — La situation intracellulaire des glycosidases.

α Ultrastructure d'une cellule épithéliale intestinale.

β Les fractions cellulaires séparées par l'ultracentrifugation.

γ La localisation des glycosidases.

III. L'ABSORPTION INTESTINALE DES GLUCIDES.

1° Localisation de l'absorption intestinale des glucides.

2° Les deux modalités de l'absorption des sucres. Absorption active et absorption passive.

A. — Définitions.

B. — L'absorption passive.

C. — L'absorption active.

α L'hypothèse de la phosphorylation.

β Les arguments contre cette hypothèse.

γ Les hypothèses nouvelles.

IV. UNE CONCEPTION DE LA DIGESTION — ABSORPTION DU SACCHAROSE : LA THÉORIE DE CRANE.

V. LE DEVENIR DES PRODUITS D'HYDROLYSE DU SACCHAROSE.

1° Le glucose.

2° Le fructose.

PHYSIOLOGIE

I. L'APPORT ALIMENTAIRE DE GLUCIDES

L'alimentation apporte à l'homme une quantité importante de glucides :

- des polysaccharides végétaux ou animaux (amidon, glycogène, cellulose, matières pectiques) ;
- des disaccharides : saccharose, lactose et maltose sont les principaux ;
- de petites quantités de monosaccharides et de glucosides divers.

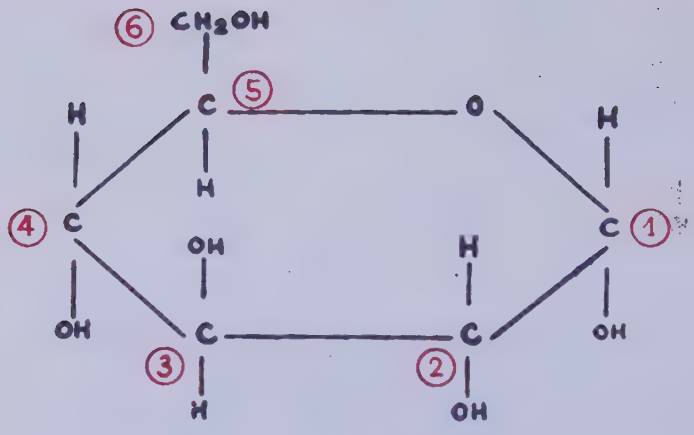
Tous ces sucres ne sont pas attaqués par les enzymes digestifs, tels la cellulose et les acides pectiques qui jouent le rôle de lest pour le bol alimentaire.

II. LA DIGESTION DES GLUCIDES

Les polysaccharides sont hydrolysés, car les cellules intestinales sont imperméables aux sucres de haut poids moléculaire. La phase terminale de la digestion et l'absorption vont porter essentiellement sur des disaccharides.

1° Rappel de quelques notions sur les glucides : les liaisons osidiques

Les sucres simples portent une fonction réductrice pseudo-aldéhydique ou pseudo-cétonique, qui permet de les classer en aldoses et cétoses. Cette fonction est portée par un groupement oxhydrile qui peut être en position α ou β par rapport au plan du cycle. Ainsi, le glucose se présente sous forme d'un cycle hexagonal, dont la fonction réductrice, portée par le carbone 1, est en position α : c'est le *glucopyranose* α.

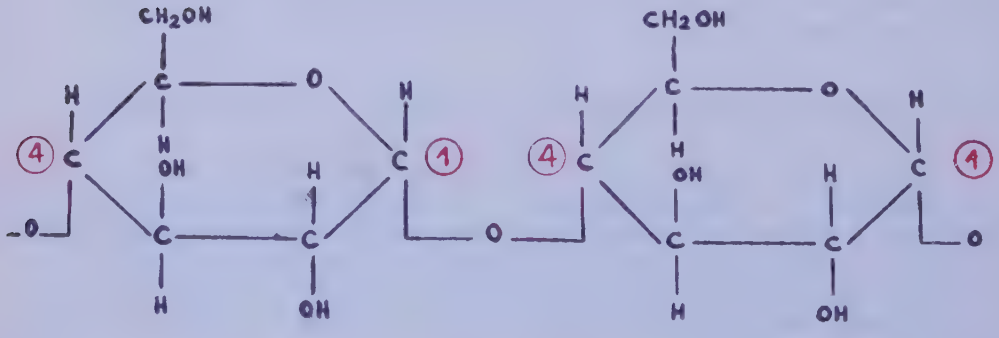


Une liaison entre deux molécules faisant intervenir cette fonction réductrice est dite liaison osidique et, selon le cas, α ou β osidique. Lorsque le groupement réducteur est porté par le glucose, on parle de liaison glucosidique, lorsqu'il est porté par le fructose de liaison fructosidique, etc..

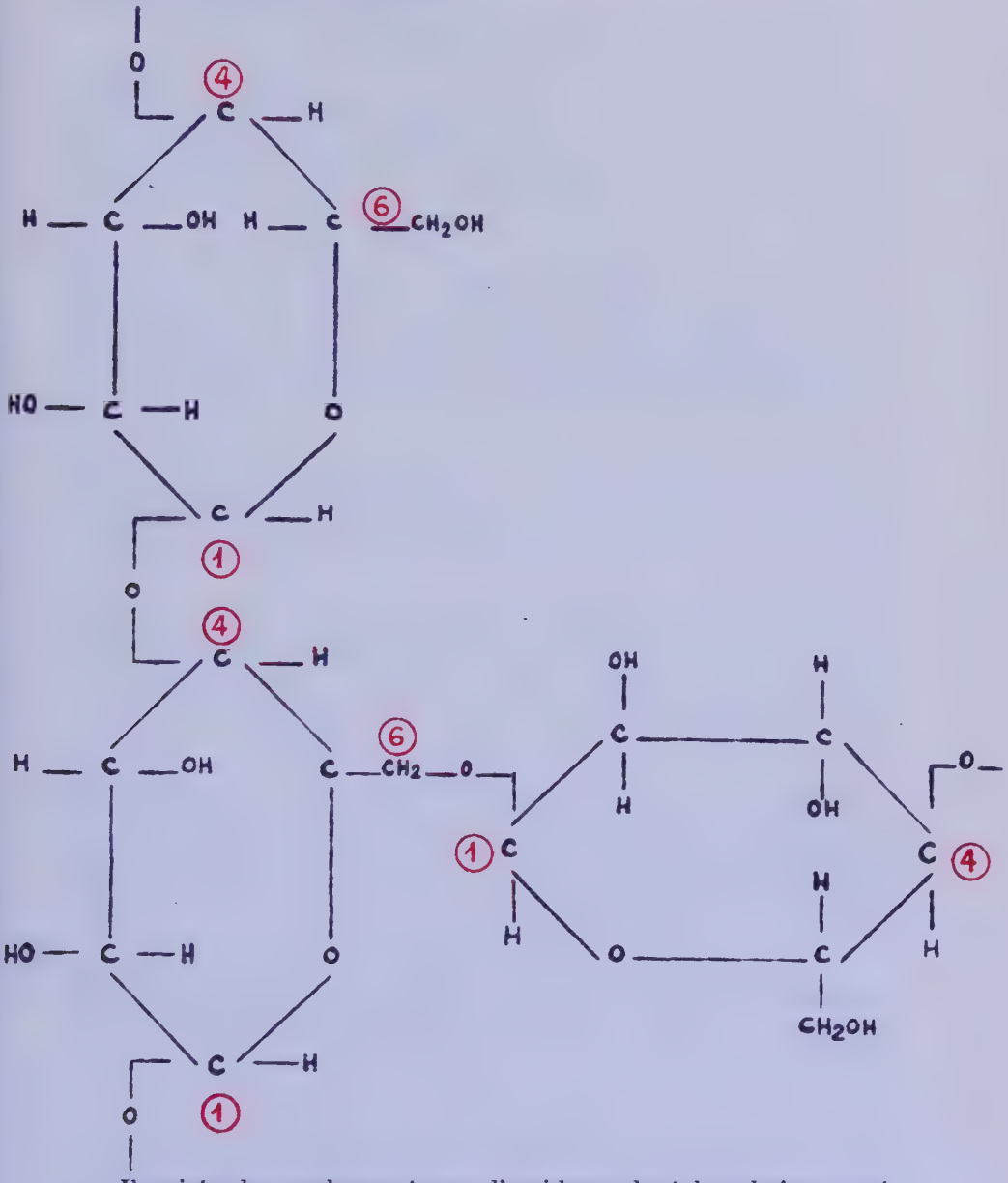
2° La digestion de l'amidon

A. — La structure des différents types d'amidons

L'amidon est un polymère du glucose. Les radicaux du glucopyranose α forment des chaînes où ils sont unis par la fonction réductrice et l'oxhydrile alcoolique en position 4. Cette liaison glucosidique 1 - 4 est le seul type de liaison dans l'*amidon linéaire* ou *amylose normale*.



Dans *l'amidon ramifié,* ou *isoamylose* ou *amylopectine,* les branchements se font par une liaison glucosidique α avec l'oxhydrile de l'alcool primaire en position 6.



Il existe de nombreux types d'amidons, dont les chaînes sont plus ou moins longues et plus ou moins ramifiées. Les différences

de structure et de masse moléculaire expliquent les différences de digestibilité que l'on note entre eux.

B. — L'hydrolyse de l'amidon

L'amidon est attaqué par une α *amylase salivaire* ou *ptyaline*, qui scinde les liaisons 1 - 4 glucosidiques au hasard. Son pH optimum d'action est 6, 8. Avec l'amidon linéaire, il se forme un mélange de maltose et de maltotriose (chaîne linéaire de trois radicaux glucose), tandis qu'avec l'amidon ramifié, il se forme en outre des oligosaccharides ramifiés, qui peuvent contenir jusqu'à huit radicaux glucose.

On s'était demandé si en raison de la brièveté du séjour des aliments dans la bouche et de l'acidité du suc gastrique, cette action avait une réelle importance physiologique. En fait, l'imprégnation des aliments par le suc gastrique est lente, leur pouvoir tampon peut être élevé et la proportion d'amidon hydrolysé dans l'estomac, variable, peut atteindre 50 à 60%.

L'attaque se poursuit au niveau du duodénum grâce à l'α *amylase pancréatique*, qui fournit des quantités importantes de glucose libre. Pour Meyer et Gonon (49) ce glucose provient surtout de la scission du maltotriose en maltose et glucose. L'amylase n'attaque pas le maltose.

Existe-t-il une *amylase intestinale ?* C'est douteux. Dahlqvist (24) qui a étudié des homogénats de muqueuse humaine a constaté que l'activité amylasique y était plus faible que dans le contenu intestinal, mais il n'a pas pu établir si l'amylase présente dans la muqueuse provenait ou non d'une contamination par le contenu intestinal.

Ugolev (1960) (61) a suggéré que l'hydrolyse de l'amidon en disaccharides et oligosaccharides dans l'intestin grêle s'effectuait principalement sous l'influence de l'amylase adsorbée sur la paroi intestinale, l'amylase exerçant ainsi une action beaucoup plus considérable que lorsqu'elle est présente en solution. Il a proposé pour ce mécanisme le nom de digestion « pariétale ».

Cependant Borgstrom et Dahlqvist (7) notent qu'il n'est pas indispensable de faire appel à cette hypothèse puisque, dans leurs expériences, l'activité amylasique du contenu intestinal était suffisante pour hydrolyser l'amidon en quelques minutes.

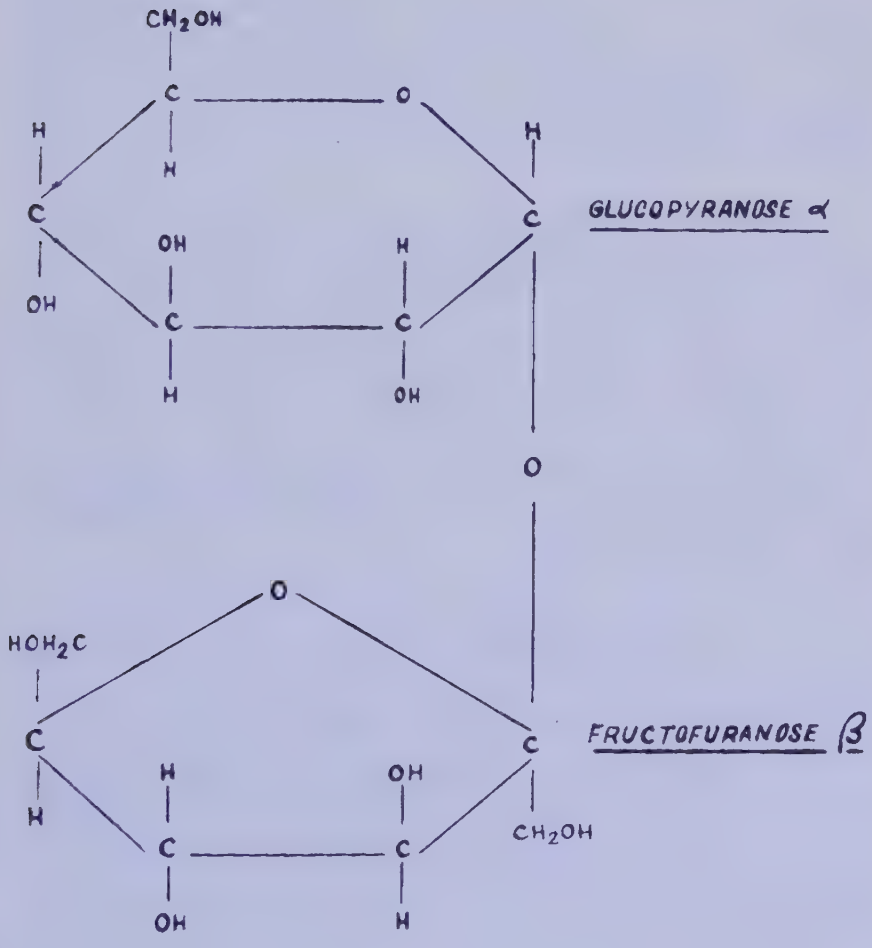
3° La digestion des disaccharides

La muqueuse intestinale se trouve en présence de disaccharides et d'esters phosphoriques de sucres.

A. — La structure des principaux disaccharides

Le *saccharose* est formé de l'union d'une molécule de glucose et d'une molécule de fructose.

Il s'agit de l'α - D - glucopyranosido - β - D - fructo-furanoside.



Il n'est pas réducteur. Il pourra être hydrolysé par une α - glucosidase (enzyme hydrolysant la liaison α - glucosidique) ou par une β - fructosidase (enzyme scindant la liaison β fructosidique).

Le maltose est formé de l'union de deux molécules de glucose, unies par une liaison 1-4. C'est le 4 (α - D - glucopyranosido) D - glucose.

L'*isomaltose* est un isomère du maltose où deux molécules de glucose sont unies par une liaison 1-6. C'est le 6 (α - D glucopyranosido) - D - glucose.

Le *palatinose* ne se trouve pas dans l'alimentation normale. C'est un produit de transformation bactérienne du saccharose. Sa parenté de structure avec l'isomaltose a conduit à réaliser des épreuves de surcharge avec ce sucre. Une molécule de glucose et une molécule de fructose y sont unies par une liaison 1-6 comme les deux molécules de glucose dans l'isomaltose. C'est le 6 (α - D - glucopyranosido) - D - fructose.

Le *tréhalose* se trouve en petite quantité dans l'alimentation, en particulier dans les champignons. C'est un isomère du maltose, où deux molécules de glucopyranose α sont unies par une liaison 1-1. C'est le 1 (α - D - glucopyranosido) - α - D glucopyranoside.

Le *lactose* est formé de l'union d'une molécule de glucose et d'une molécule de galactose. C'est un β - galactoside. C'est le 4 (β - D - galactopyranosido) - D- glucose.

Le *cellobiose* est formé de l'union de deux molécules de glucose, mais c'est un β - glucoside, formé de l'union, par une liaison 1-4, de deux molécules de glucopyranose β. C'est le 4 (β - D - glucopyranosido) - β - D glucopyranose.

B. — L'hydrolyse des disaccharides

α localisation le long du tractus gastro intestinal.

Une hypothèse ancienne de Weidenhagen faisait jouer un rôle important à l'acide chlorhydrique de l'estomac dans l'hydrolyse du saccharose. Elle est abandonnée, Dahlqvist et Borgström (27) ont pu constater, après un repas test, une hydrolyse du saccharose inférieure à 0,5 pour 100, alors que le pH du contenu gastrique était de 3 à 4.

L'hydrolyse s'effectue dans la partie supérieure de l'intestin grêle, duodénum, jejunum et à un moindre degré iléon. Le tableau suivant, d'après Dahlqvist (24), permet de se faire une idée de l'importance des diverses activités enzymatiques, au niveau du jejunum et de l'iléon de l'homme.

ACTIVITÉ ENZYMATIQUE EN UNITÉS PAR GRAMME DE MUQUEUSE	ÉCHANTILLON JÉJUNAL	ÉCHANTILLON ILÉAL
activité maltasique totale	948	292
invertase	360	40
isomaltase	272	69
trehalase	31	17
palatinase	59	12
lactase	412	3,2
cellobiase	78	0,6

β *La localisation intra ou extracellulaire de l'hydrolyse des disaccharides.*

a) *La théorie de l'hydrolyse extracellulaire*

Pendant longtemps on a pensé que l'hydrolyse des disaccharides avait lieu dans la lumière intestinale sous l'influence d'enzymes présents dans le « suc intestinal » et secrétés par les « glandes de LIEBERKUHN ». Les monosaccharides produits auraient été ensuite absorbés par les villosités intestinales.

Par la suite on a montré que les « cryptes de LIEBERKUHN » n'étaient pas des structures glandulaires, mais qu'elles étaient le siège d'une intense activité mitotique associée au renouvellement continu de l'épithélium.

La théorie de l'hydrolyse extracellulaire a été abandonnée par la plupart des auteurs, cependant WELD (68), en 1961, l'a reprise sous une nouvelle forme. Il a décrit des particules qu'il a nommées *entérolipomicrons*, dans la lumière duodénale et jejunale, chez le chien. Ces particules contiennent de l'invertase et WELD pense qu'elles représentent la forme sous laquelle les glycosidases intestinales sont sécrétées, mais il n'a pas comparé la quantité de disaccharides que ces particules peuvent hydrolyser par unité de temps et la quantité de disaccharides absorbés par l'intestin.

b) *La théorie de l'hydrolyse intracellulaire*

Au début du siècle, plusieurs auteurs avaient noté le faible pouvoir digestif du suc intestinal et pensaient que les enzymes étaient intracellulaires, leur action s'exerçant quand les aliments entraient en contact direct avec les cellules, plutôt que dans la lumière de l'intestin.

En 1933, CAJORI (8) a repris l'étude de la digestion du saccharose et du lactose sur des anses intestinales isolées de chien. Il n'a

trouvé dans les sécrétions que des quantités insignifiantes de saccharase et de lactase, alors qu'il y en avait assez dans la muqueuse pour hydrolyser complètement le saccharose ou le lactose disparaissant de l'anse étudiée. Cajori concluait que le saccharose et le lactose étaient hydrolysés dans la cellule ou à son contact.

L'activité enzymatique des sécrétions intestinales provient probablement entièrement des cellules épithéliales desquamées. Leblond et Walker (47) ont montré que la masse des cellules ainsi éliminées par l'ensemble du tractus gastro-intestinal pouvait être importante. Ce que l'on nommait « suc intestinal » n'est rien d'autre qu'un mélange de mucus, d'épithélium desquamé et de petites quantités de liquide. Des volumes importants de liquide n'ont jamais pu être obtenus qu'en réponse à des stimulations mécaniques.

Dahlqvist et Borgström (27) concluent de leurs études chez l'homme, que la faible activité glycosidasique et le faible degré d'hydrolyse des disaccharides dans le contenu intestinal, pendant la digestion et l'absorption d'un repas test, indiquent que l'hydrolyse ne se produit pas dans la lumière intestinale et que les disaccharides sont absorbés comme tels.

C. — Les enzymes responsables de l'hydrolyse des disaccharides

α *Les premiers travaux.*

On peut classer les disaccharidases d'après les liaisons osidiques qu'elles rompent. On distingue ainsi des α glucosidases, des β glucosidases, des β fructosidases, etc...

Au terme de *saccharase* on préfère en général celui *d'invertase* pour désigner un enzyme qui hydrolyse le saccharose.

La plupart des invertases étudiées jusqu'ici étaient des β fructosidases, que l'on trouve chez les plantes, les bactéries, les champignons, les protozoaires. Chez les animaux, on pensait qu'il existait une seule α glucosidase capable d'hydrolyser aussi bien le saccharose que le maltose. Quant au lactose, il était scindé par une β galactosidase.

Dahlqvist (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), a récemment démontré qu'il existe dans la muqueuse intestinale du porc plusieurs α glucosidases qui ont une spécificité variable pour les disaccharides ayant une structure α glucopyranoside, c'est-à-dire le saccharose, le maltose, l'isomaltose et le tréhalose. Les activités β glycosidasique et β galactosidasique semblent exercées par une seule lactase intestinale.

Carnie et Porteous (9), (10), qui ont étudié l'intestin grêle du lapin, ont constaté, là aussi, la présence de plusieurs glycosidases, dont une invertase qui est une α glycosidase.

β *Les recherches sur la muqueuse intestinale humaine.*

Les premières descriptions cliniques d'intolérance aux disaccharides ont incité Dahlqvist à étudier les disaccharidases de l'intestin humain. Il était impossible d'utiliser le liquide intestinal recueilli par cathétérisme qui ne contient que peu d'enzymes. La biopsie de la muqueuse a été pratiquée dans quelques cas d'intolérance au saccharose, mais ne pouvait pas être envisagée comme un moyen d'étude systématique. Dahlqvist (24) a préparé des homogénats à partir de fragments normaux prélevés pendant des interventions chirurgicales. Il a étudié la spécificité des disaccharidases par la méthode de l'inactivation par la chaleur. Les résultats sont assez comparables à ceux qu'il avait obtenus chez le porc. L'auteur a isolé un certain nombre d'*activités enzymatiques* différentes. Il faudrait s'en tenir à ce terme d'activité enzymatique puisque les enzymes eux-mêmes n'ont pas été isolés. Néanmoins, pour simplifier, nous parlerons de *disaccharidases.*

Dahlqvist distingue six disaccharidases :

- *cinq α glucosidases,*

  dont *quatre maltases,* dénommées Ia, Ib, II et III, et *une tréhalase ;*

- une β *galactosidase,*

  la *lactase* qui hydrolyse lactose et cellobiose.

Les maltases ont été numérotées par analogie avec celles du porc. Si toutes quatre attaquent le maltose, deux d'entre elles ont en outre une action sur un autre substrat.

- la *maltase I a* ou *isomaltase* hydrolyse la totalité de l'isomaltose et 50 pour 100 du maltose ;
- la *maltase I b* ou *invertase* scinde la totalité du saccharose et 25 pour 100 du maltose ;
- la *maltase II* hydrolyse 15 pour 100 du maltose ;
- la *maltase III* hydrolyse 10 pour 100 du maltose.

La classification de Dahlqvist a été adoptée par la plupart des auteurs qui ont étudié les intolérances aux disaccharides. C'est à elle que nous nous référerons par la suite.

Spécificité des disaccharidases intestinales humaines et leur importance quantitative pour l'hydrolyse des différents disaccharides telle qu'elle ressort des expériences d'inactivation par la chaleur.

ENZYME	SUBSTRAT	% DE L'ACTIVITÉ TOTALE SUR CHAQUE SUBSTRAT
Isomaltase	Isomaltose	100
Maltase I a	maltose	50
Invertase	saccharose	100
Maltase I b	maltose	25
Maltase II	Maltose	15
Maltase III	Maltose	10
Trehalase	Trehalose	100
Lactase	Lactose	100
	cellobiose	100

d'après DAHLQVIST

Nous avons vu que l'activité maltasique totale est beaucoup plus importante au niveau du jéjunum que de l'iléon. L'activité invertasique décroît plus rapidement encore. Le pourcentage de l'activité maltasique totale dont est responsable chacune des maltases varie selon le point du tractus intestinal considéré. Les chiffres indiqués sur le tableau précédent ne sont qu'une moyenne. Les chiffres suivants, empruntés à DAHLQVIST, montrent une différence assez importante entre jejunum et iléon.

ENZYME	POURCENTAGE DE L'ACTIVITÉ MALTASIQUE TOTALE	
	ÉCHANTILLON JÉJUNAL	ÉCHANTILLON ILÉAL
maltase I a	50 pour 100	44 pour 100
maltase I b	34 pour 100	16 pour 100
maltase II	9 pour 100	20 pour 100
maltase III	7 pour 100	20 pour 100

γ *Les essais de solubilisation des disaccharidases humaines*

Semenza et Auricchio (60) ont cherché à solubiliser les disaccharidases de l'intestin humain, sans les dénaturer. Elles n'ont pas pu être solubilisées par la trypsine, mais seulement par la papaïne dans certaines conditions. La maltase, l'isomaltase et l'invertase ont été presque entièrement solubilisées ; la lactase et la cellobiase ont été partiellement inactivées au cours de la solubilisation. La tréhalase a été inactivée de façon importante.

La séparation chromatographique des enzymes solubilisés a confirmé, dans l'ensemble, les travaux de Dahlqvist, mais les auteurs ont mis en évidence une deuxième saccharase ayant une activité maltasique et ont montré l'existence de deux lactases, ayant toutes deux une activité cellobiasique.

De l'avis même des auteurs, ces travaux demandent à être confirmés, car il existe une source d'artéfacts qui est la solubilisation par la papaïne. La solubilisation d'un enzyme lié à une particule cellulaire est d'ailleurs toujours une sorte d'artéfact.

Les disaccharidases intestinales de l'homme
d'après Semenza et Auricchio

ENZYME	ACTIVITÉ ENZYMATIQUE ASSOCIÉE
Maltase I	O
Maltase II	O
Maltase III	Saccharase I
Maltase IV	Saccharase II
Maltase V	Isomaltase - Palatinase
Lactase I	Cellobiase
Lactase II	Cellobiase

D. — La situation intra-cellulaire des glycosidases

α *Ultrastructure d'une cellule épithéliale intestinale.*

Au pôle apical de la cellule se trouve une zone dite « bordure en brosse » qui est constituée par de nombreuses microvillosités

(600 environ par cellule). Ce sont des formations en doigt de gant de 1 μ de long sur 0,1 μ de large.

Au-dessous de la bordure en brosse, on remarque une zone contenant de fins filaments et que l'on appelle le mur terminal.

Le cytoplasme contient de nombreuses mitochondries et un reticulum endoplasmique bien développé.

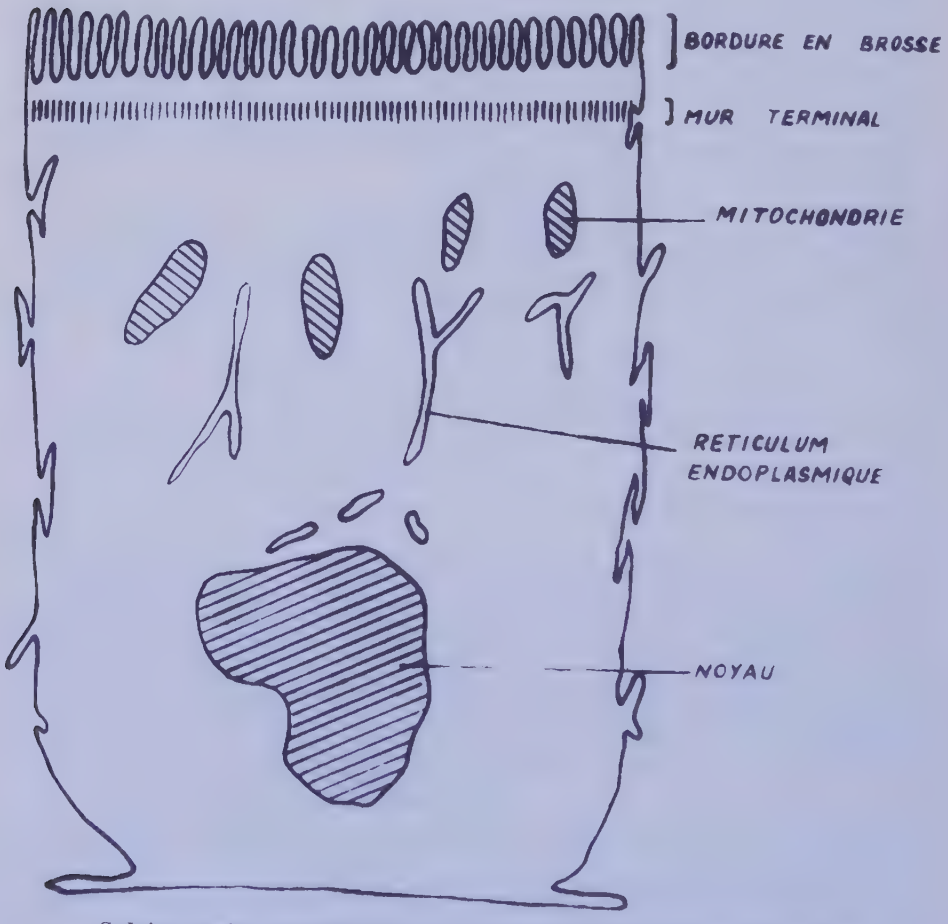


Schéma très simplifié d'une cellule de l'épithélium intestinal

β *Les fractions cellulaires séparées par l'ultracentrifugation*

L'ultracentrifugation de cellules homogénéisées permet de séparer différents constituants cellulaires.

Les biochimistes distinguent quatre fractions cellulaires principales :

- les *noyaux* qui sédimentent à très basse vitesse ;
- les *mitochondries* qui sédimentent à vitesse intermédiaire ;
- les *microsomes* qui sédimentent à très haute vitesse ;
- une phase liquide enfin, contenant des enzymes qui ne sédimentent pas même à très haute vitesse.

Le reticulum endoplasmique et les microsomes du biochimiste ont beaucoup de caractères communs.

γ *La localisation des glycosidases.*

Dahlqvist a réalisé ses travaux sur des granules obtenus par centrifugation différentielle d'homogénats de muqueuse et qui semblent appartenir à la fraction microsome. Par centrifugation à vitesse plus basse, Miller et Crane (50), (51) ont pu isoler des bordures en brosse qui n'étaient souillées que d'un peu de cytoplasme. Ils y ont montré la présence d'invertase, de maltase, d'isomaltase, de lactase. La plus grande partie de l'activité enzymatique de l'homogénat original a été retrouvée dans ces bordures en brosse. Les auteurs concluent que les particules ressemblant à des microsomes, obtenues par Dahlqvist étaient vraisemblablement des fragments de bordure en brosse qui se seraient désintégrés. Pour eux, la bordure en brosse est autant une surface digestive qu'une surface d'absorption.

De leur côté, Dahlqvist et Brun (28) ont étudié l'activité disaccharidasique des cellules grâce à une méthode histochimique. Ils ont trouvé une activité saccharasique dans tout le cytoplasme, au niveau de granules arrondis. La bordure en brosse ne contenait que peu de ces granules. Ces auteurs estiment que les résultats obtenus par Miller et Crane s'expliquent par une contamination de la bordure en brosse par ces granules. Les entérolipomicrons décrits par Weld seraient identiques à ces granules de disaccharidases, mais Dahlqvist ne pense pas qu'ils puissent être sécrétés par les cellules intestinales.

III. L'ABSORPTION INTESTINALE DES GLUCIDES

1° Localisation de l'absorption intestinale des glucides

L'intestin grêle est capable d'absorber très rapidement des quantités de glucides beaucoup plus importantes que celles que lui fournit d'ordinaire l'alimentation. Borgström et collaborateurs (7) ont étudié chez l'homme le lieu de l'absorption du glucose et du lactose. Elle commence dans le duodénum et est complète dans le pre-

mier tiers du grêle. Dans une étude ultérieure, Dahlqvist et Borgström (27) ont confirmé que l'absorption du lactose avait lieu dans le duodénum et la partie supérieure du jéjunum. L'absorption du saccharose et du maltose semble se situer surtout au niveau du jéjunum et de la partie supérieure de l'iléon, donc à un niveau plus bas de l'intestin grêle que celle du lactose.

2° Les deux modalités de l'absorption des sucres : Absorption active et absorption passive

A. — Définitions

L'absorption des sucres dans l'intestin grêle a lieu selon deux modalités :

- *L'absorption passive :* C'est un processus non spécifique, qui ressemble à la diffusion osmotique, qui n'exige pas un apport d'énergie, qui semble indépendant du métabolisme cellulaire et qui ne peut pas effectuer le transport du sucre de la lumière intestinale vers le sang si sa concentration est plus élevée dans le sang.
- *L'absorption active :* C'est une processus qui réalise le transport de quelques sucres seulement à travers l'épithélium, de façon importante et éventuellement malgré une concentration plus élevée dans le sang que dans la lumière intestinale, *grâce à un apport d'énergie fourni par le métabolisme cellulaire.*

B. — L'absorption passive

La *diffusion* est le phénomène le plus simple qui permette de rendre compte du passage d'une substance dissoute à travers une membrane. La vitesse de diffusion de la substance est proportionnelle à la différence de ses concentrations de part et d'autre de la membrane. Ne sont susceptibles de diffuser que les molécules dont le diamètre est inférieur à celui des pores de la membrane. C'est ainsi que l'amidon n'est pas absorbé par l'intestin. Ne peuvent pénétrer dans la cellule que les composés dont le poids moléculaire est inférieur à 400. On a évalué à quatre angströms le rayon des pores de la membrane cellulaire. Les disaccharides peuvent être absorbés, mais beaucoup plus lentement que les monosaccharides (poids moléculaire du saccharose : 342).

Des études récentes, portant sur la cinétique de l'entrée des glucides dans diverses cellules, ont conduit les auteurs à envisager un phénomène différent : la *diffusion facilitée*. Le passage du sucre à travers la membrane serait facilité par un *transporteur mobile* qui permettrait à l'équilibre de s'établir beaucoup plus rapidement,

sans qu'il y ait dépense d'énergie. On a comparé ces transporteurs mobiles, qui demeurent le plus souvent hypothétiques, à des ferry-boats qui effectueraient le passage de la molécule d'un côté à l'autre de la membrane.

C. — L'absorption active

Le glucose et le galactose sont les seuls, des sucres apportés par l'alimentation, qui sont absorbés contre une différence de concentration entre le sang et la lumière intestinale. Le phénomène demeure mal expliqué.

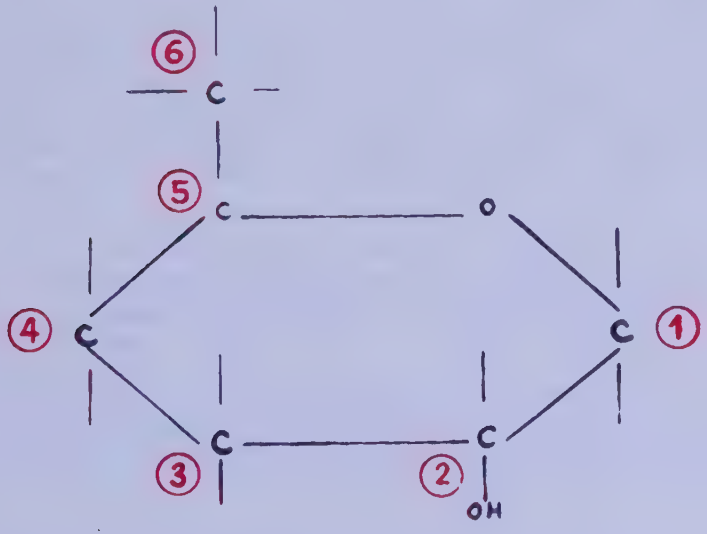
α *L'hypothèse de la phosphorylation.*

Cette hypothèse, déjà ancienne, reposait sur le fait que l'iodoacétate et la phloridzine, que l'on pensait être des inhibiteurs spécifiques des réactions de phosphorylation, inhibaient l'absorption du glucose.

On imaginait que le glucose était phosphorylé par l'hexokinase au pôle apical de la cellule, que le glucose - 6 - phosphate diffusait à travers le cytoplasme et était déphosphorylé par une phosphatase au pôle basal pour donner du glucose libre qui passait dans le sang.

β *Les arguments contre l'hypothèse de la phosphorylation.*

On s'est aperçu que l'iodoacétate et la phloridzine ne sont pas des inhibiteurs spécifiques des réactions de phosphorylation. De nombreuses données ont permis à Crane (14, (15) d'établir quels sont les caractères structuraux qu'un sucre doit posséder pour être transporté activement.



On remarque sur cette formule que le groupement oxhydrile porté par le deuxième carbone du cycle hexagonal est indispensable au processus. Par contre, on peut greffer différents radicaux sur toutes les autres valences libres des carbones, on obtient des « sucres artificiels » qui sont absorbés activement. Si une réaction de phosphorylation devait intervenir dans le phénomène du transport actif, elle ne pourrait donc s'effectuer qu'au niveau de l'oxhydrile porté par le deuxième carbone. Or, on ne connaît actuellement aucun enzyme capable de catalyser cette réaction.

γ *Les hypothèses nouvelles.*

Des recherches récentes ont montré que l'absorption active d'un sucre par l'intestin dépend de la présence d'ions Na^+ dans la lumière intestinale. Crane pense que le processus comporte deux étapes :

a) une *entrée du sucre* dans la cellule, en présence d'ions Na^+, grâce à un transporteur mobile, sans dépense d'énergie.

b) une *accumulation du sucre* dans la cellule, contre une différence de concentration, nécessitant un apport d'énergie.

Il existerait au pôle apical de la cellule une véritable « *barrière de diffusion* ». Crane pense qu'elle pourrait correspondre au mur terminal que révèle le microscope électronique. C'est entre la face superficielle et la face profonde de cette barrière que les transporteurs mobiles se déplaceraient à la manière de ferry-boats. En ce qui concerne les sucres à transport actif, le complexe transporteur-sucre, qui se forme à la face superficielle de la barrière, ne serait mobile qu'en présence d'ions Na^+. Ce complexe se dissocierait à la face profonde de la barrière de diffusion, libérant le sucre dans le cytoplasme. Un système de transport actif excréterait les ions Na^+ qui sont entrés dans le cytoplasme avec le complexe transporteur-sucre. C'est cette excrétion des ions Na^+ hors de la cellule qui nécessiterait un apport d'énergie fourni par le métabolisme cellulaire. Le sucre pourrait s'accumuler dans la cellule, grâce à l'absence dans le cytoplasme des ions Na^+ qui seraient indispensables à son retour dans la lumière intestinale.

IV. UNE CONCEPTION DE LA DIGESTION-ABSORPTION DU SACCHAROSE : LA THÉORIE DE CRANE

Crane (15) a étudié quelle est la localisation respective à l'intérieur de la cellule des phénomènes d'hydrolyse et de diffusion. Pour lui, l'hydrolyse est localisée à la bordure en brosse. Plus profondé-

ment existerait une barrière de diffusion, correspondant peut-être au mur terminal.

Dans la bordure en brosse l'invertase scinde le saccharose en glucose et fructose.

Le sort du glucose serait le suivant : il s'associerait à un transporteur mobile et à des ions Na +, pour franchir la barrière de diffusion ; ce complexe se dissocierait à la face profonde de cette barrière ; le sodium serait excrété dans la lumière intestinale et le glucose pourrait ainsi s'acumuler dans le cytoplasme.

Le fructose pénétrerait dans le cytoplasme grâce à un second transporteur mobile. La présence d'ions Na + n'est pas nécessaire et le fructose ne peut pas s'accumuler dans le cytoplasme contre une différence de concentration.

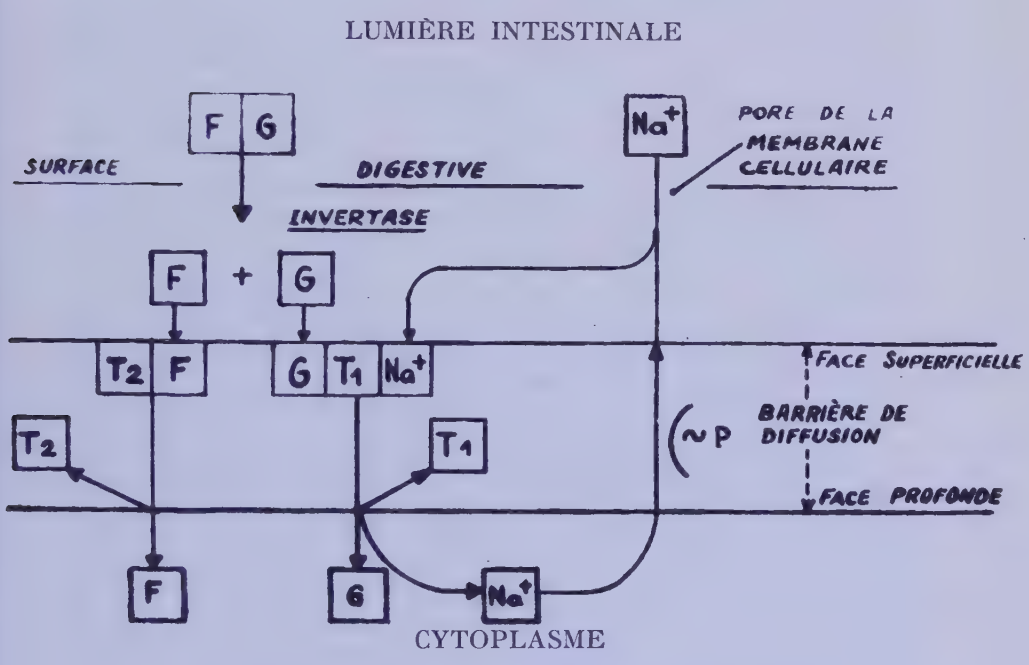


Schéma de la digestion-absorption du saccharose
d'après Crane, modifié

F fructose G glucose F G saccharose

T_1 T_2 transporteurs mobiles

∫) P Réaction nécessitant l'apport d'une liaison riche en énergie

V. LE DEVENIR DES PRODUITS D'HYDROLYSE DU SACCHAROSE

1° Le glucose

La plus grande partie du glucose absorbé se retrouve dans la veine porte sous forme de glucose libre, cependant une partie est métabolisée par la cellule intestinale et se retrouve sous forme de lactate.

2° Le fructose

Le fructose absorbé se retrouve dans la veine porte sous forme d'un mélange de fructose, de glucose et lactate dont les proportions varient selon l'espèce animale.

HISTOIRE CLINIQUE DE NOTRE CAS

Geneviève S. est née le 16 octobre 1960, avec un poids de 2.800 g. Elle est la deuxième enfant de parents bien portants. La grossesse a été normale et l'accouchement s'est déroulé sans incident.

Elle fut nourrie au sein pendant une dizaine de jours, puis reçut un lait entier acidifié et sucré (poudre de PÉLARGON qui contient 12,5 pour 100 de saccharose ; 12,5 pour 100 de dextrine-maltose, 8,5 pour 100 d'amidon ; 23,5 pour 100 de lactose). La diarrhée apparut rapidement après le sevrage. Les selles étaient liquides, émises toutes les trois heures en moyenne. Les vomissements étaient rares.

Cette diarrhée tenace motiva plusieurs séjours à l'hôpital de Mulhouse. Un traitement symptomatique améliorait l'état digestif, la reprise du lait acidifié et sucré entraînait une rechute.

Geneviève fut admise à la clinique de Pédiatrie et de Puériculture de Strasbourg, le 21 mars 1961. Elle mesurait 62 cm. et pesait 4.940 g. Son régime consistait en lait acidifié et sucré (PÉLARGON) additionné d'une préparation antidiarrhéique à base de pulpe de caroube (AROBON). Au premier examen, on notait une rhino-pharyngite, une éruption morbilliforme, une fièvre modérée. Dès le surlendemain, cette symptomatologie avait disparu. Les selles étaient molles et fréquentes. La coproculture montra des candida prédominant et de rares colonies de colibacilles non pathogènes.

Un traitement antibiotique fut entrepris qui serait poursuivi pendant près d'un mois (TIFOMYCINE : 125 mg par jour, per os). L'enfant fut mise à la diète, réalimentée avec de la soupe de carottes, puis un lait albumineux (poudre de PROTILAC employée jusqu'à la concentration de 15 pour 100. Composition : 17,5 pour 100 de lactose ; 24,7 pour 100 de dextrine-maltose ; pas de saccharose). Les selles s'améliorèrent en 48 heures. L'appétit était satisfaisant et, tant que ce régime fut maintenu, la courbe de poids fut ascendante. Au bout de quelques jours, on ajouta 1, puis 2 pour 100 de crème de riz, à la suite de quoi la prise de poids fut moins franche.

Au vingtième jour d'hospitalisation, l'enfant avait pris 480 g. On remplaça le lait albumineux par un lait demi-écrémé sucré,

additionné de 2 pour 100 de crème de riz (poudre de NIDO contenant 30 pour 100 de lactose et 30 pour 100 de saccharose). Dès qu'on eut donné quatre biberons par jour de ce lait à 10 pour 100, la diarrhée reprit. On revint à l'association lait albumineux - soupe de carottes, sans adjonction de farine. Les selles s'améliorèrent rapidement, mais lorsqu'on ajouta 2 pour 100 de farine, elles redevinrent nombreuses et molles. Bien qu'une coproculture eût été normale, on entreprit un nouveau traitement antibiotique (COLIMYCINE : 750.000 unités par jour, per os, pendant une dizaine de jours), malgré la diarrhée modérée, le poids augmentait encore.

Au quarante-troisième jour d'hospitalisation, Geneviève pesait 6.100 g., soit 1.160 g. de plus qu'à son admission. A nouveau, on introduisit dans le régime le lait demi-écrémé sucré utilisé antérieurement (NIDO), en maintenant l'apport de farine. La diarrhée s'aggrava rapidement, mais cette fois, la coproculture montra la présence d'un colibacille pathogène 111 B 4. Un traitement antibiotique fut prescrit (GANIDAN, 0,50 g par jour pendant quinze jours ; POLYMYXINE, 25 mg par jour pendant six jours, remplacés par TIFOMYCINE : 150 mg pendant quinze jours). Malgré la suppression de la farine et l'adjonction d'une préparation de caroube (AROBON), la diarrhée devint profuse, cependant qu'apparaissait une fièvre irrégulière, oscillant entre 37°5 et 39°. Du 12 au 14 mai, l'enfant perdit 540 grammes. Il fallut recourir à la diète et à la rehydratation par voie sous-cutanée. La coproculture se négativa rapidement. On ne put trouver aucun foyer infectieux parentéral. On revint au lait albumineux et à la soupe de carottes. L'amélioration fut rapide. La fièvre disparut immédiatement mais, pendant quelques jours, les selles quoique moulées, demeurèrent nombreuses. La courbe de poids s'éleva à nouveau.

Après deux semaines de cette alimentation, on essaya un babeurre ne contenant ni sucre, ni farine (poudre d'ELEDON qui ne contient qu'un sucre : le lactose, dans la proportion de 40 pour 100). Ce lait fut donné à 10 pour 100, additionné d'une préparation de dextrine-maltose à 5 pour 100. (NUTROMALT dont la poudre contient 30 pour 100 de maltose et 67 pour 100 de dextrine). Les selles, quoique peu nombreuses, devinrent plus molles et l'enfant perdit du poids. Au bout de trois jours, on revint au régime lait albumineux-soupe de carottes. La courbe de poids redevint ascendante. On donna un repas de carottes et, quelques jours plus tard, on essaya un lait sucré (GUIGOZ dont la poudre contient 25,5 pour 100 de lactose et 33 pour 100 de saccharose). Le régime se composait dès lors de quatre biberons de ce lait dosé à 15 pour 100, et d'un repas de carottes. La diarrhée réapparut, la courbe de poids devint médiocre.

Par la suite, on réduisit le nombre des biberons, on ajouta de la viande et des fruits. L'appétit de la malade était capricieux. On assista à des alternatives d'amélioration et d'aggravation de la diar-

rhée. De temps à autre, on notait un clocher fébrile à 38° ou 38°5 sans pouvoir déceler un foyer infectieux. Les coprocultures furent toujours négatives. Plusieurs traitements antibiotiques n'eurent aucun résultat.

A un an, Geneviève pesait 7.260 g. A partir de cet âge une amélioration survint, qu'expliquent en partie seulement les modifications progressives du régime. Celui-ci se composait de deux biberons de lait entier sucré, enrichi de 3 pour 100 de tapioca, de deux repas de légumes et d'un repas de fruits.

Depuis longtemps une intolérance alimentaire avait été invoquée pour expliquer cette diarrhée chronique. En janvier 1962, la suspicion d'intolérance au saccharose, fut confirmée par les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée au saccharose.

Le même régime fut d'abord maintenu. Les selles étaient encore quelquefois molles mais leur nombre ne dépassait jamais trois par jour. Quelques infections de la sphère ORL n'entraînèrent pas d'aggravation du syndrome digestif. En juin, les biberons de lait sucré furent supprimés et remplacés par des bouillies de lait de vache pur, non sucré, et de crème de riz. L'amélioration fut très franche. Il n'y eut plus qu'une ou deux selles par jour, bien moulées.

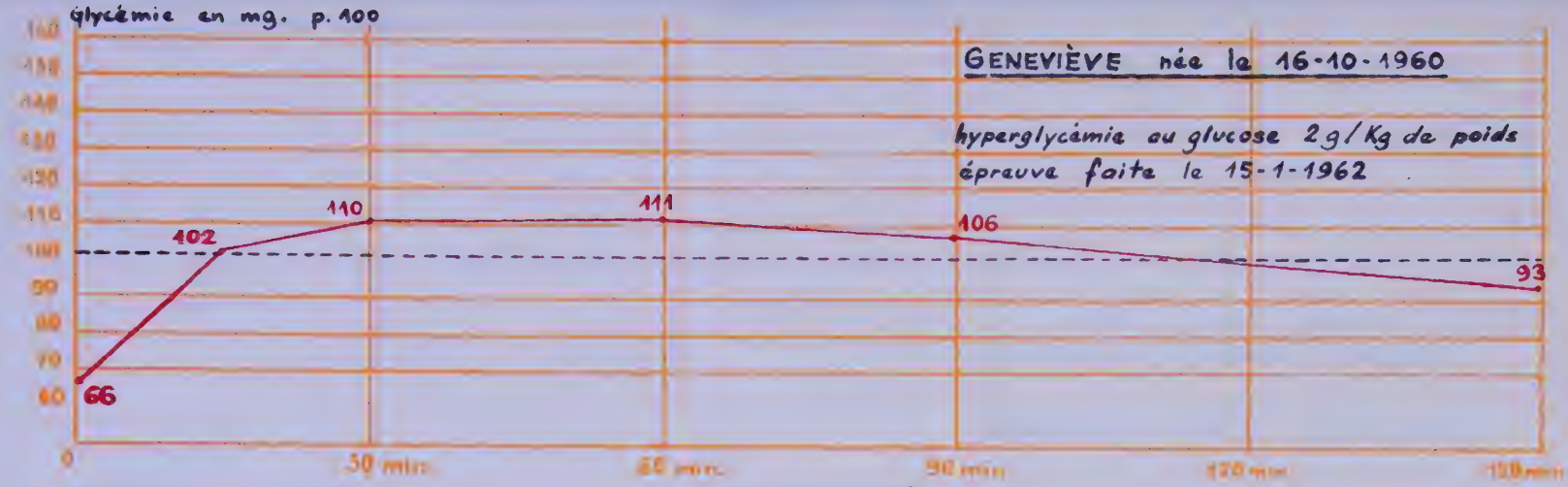
A l'âge de vingt-trois mois, une épreuve de charge au saccharose semble avoir été la cause d'un épisode diarrhéique avec fièvre (mais en même temps apparurent une pharyngite et une conjonctivite).

Le développement psychomoteur de l'enfant s'est effectué assez normalement, compte tenu de son hospitalisation très prolongée. A deux ans, l'âge de développement était de 20 mois (21 mois à toutes les épreuves sauf celle du langage où le niveau était celui de 18 mois), le coefficient de développement était de 83.

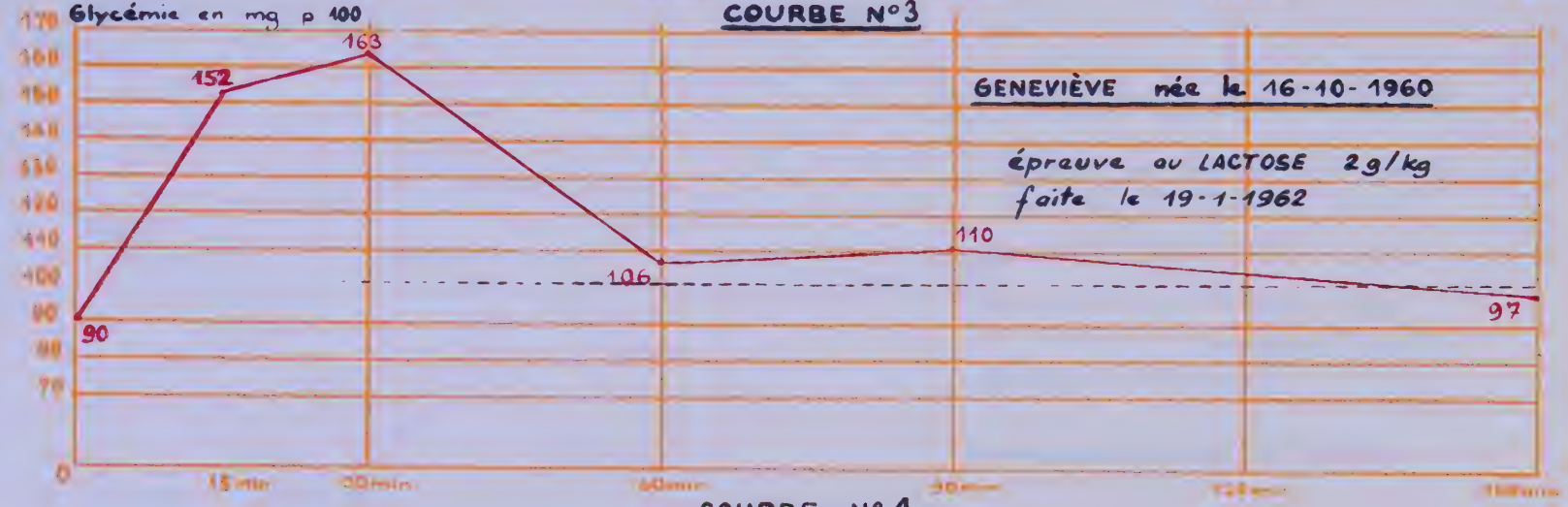
Geneviève a quitté la clinique le 22 novembre 1962. Elle était âgée de vingt-cinq mois et pesait un peu plus de 11 kilos. Dès son retour à la maison elle reçut un régime normal, comportant en particulier des bouillies sucrées. Pendant les premiers mois, elle eut quelques épisodes de diarrhée légère. Elle a été revue au mois d'août 1963. Elle était en parfaite santé. Elle recevait une alimentation variée, comportant une quantité assez importante de saccharose. Elle n'avait pas eu de diarrhée depuis plusieurs mois.

COURBE N°1

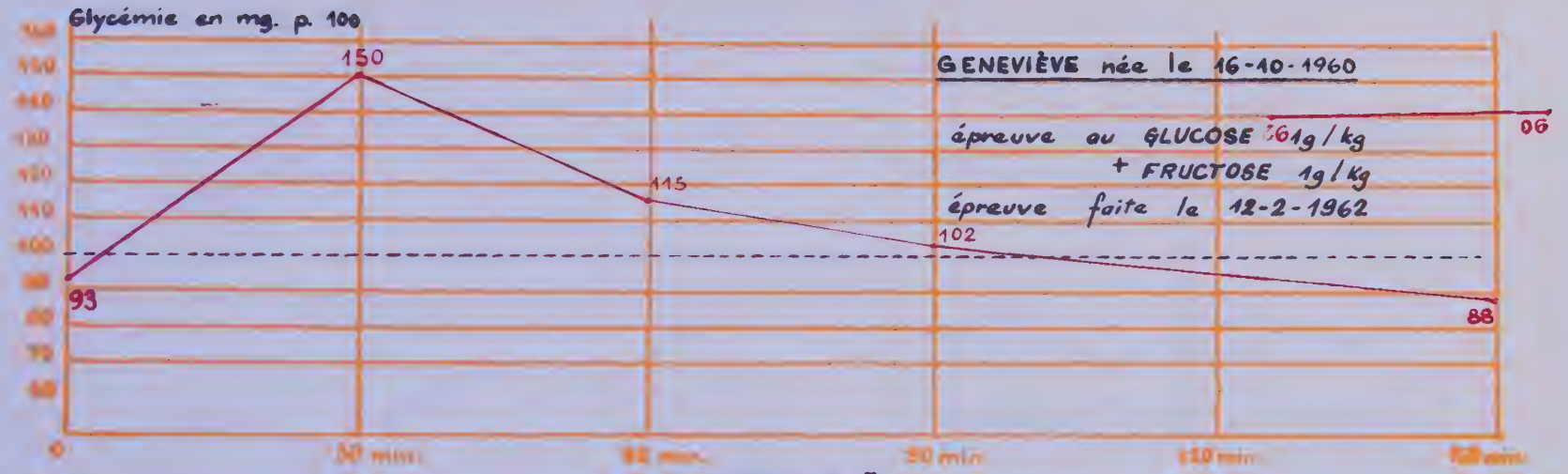
COURBE N°2



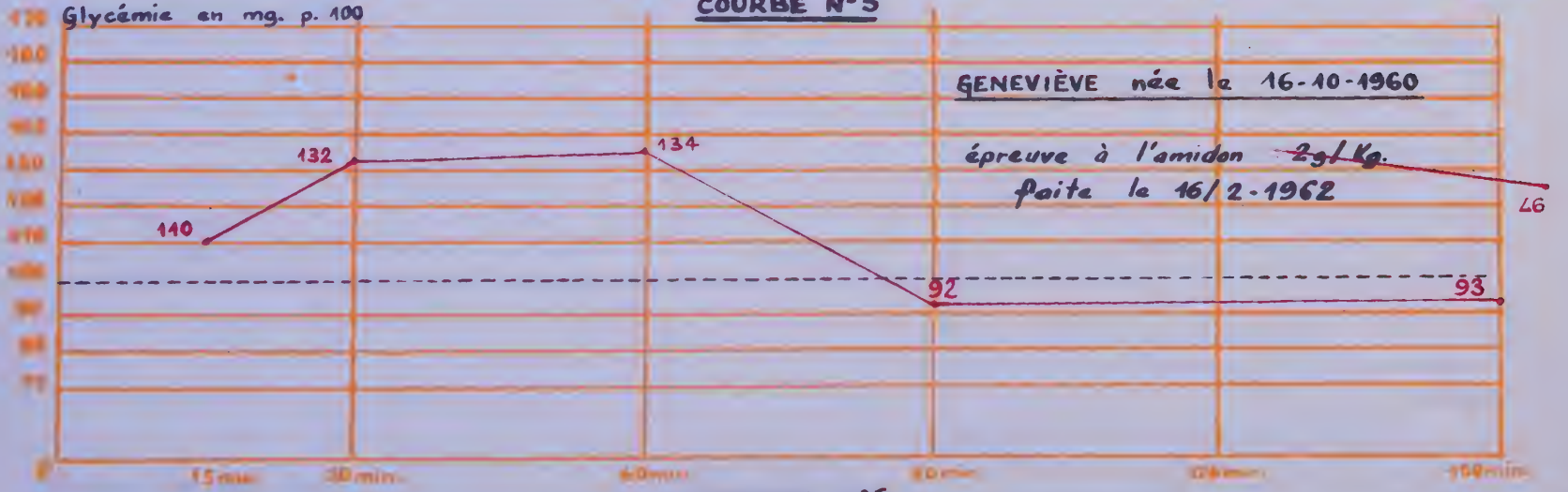
COURBE N°3



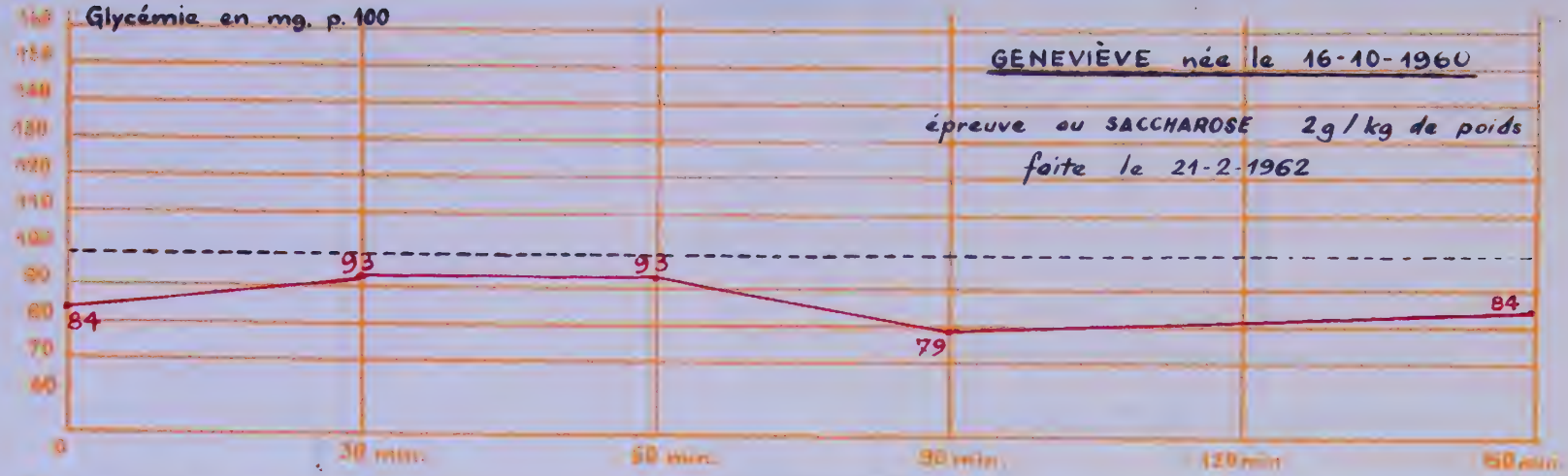
COURBE N° 4



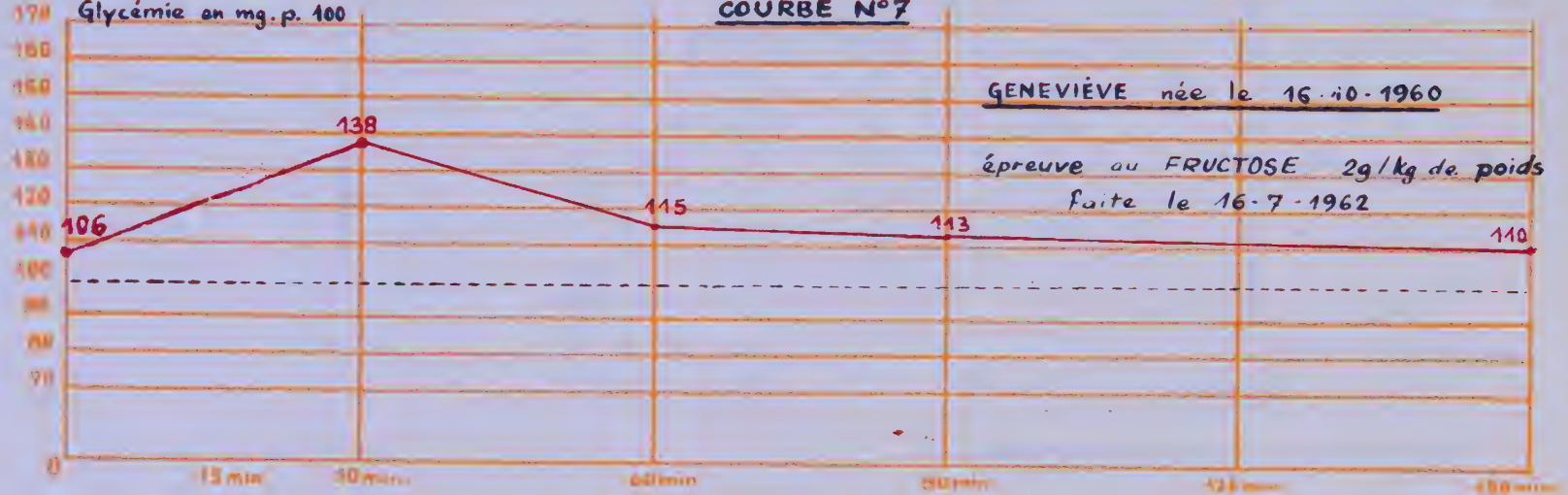
COURBE N°5



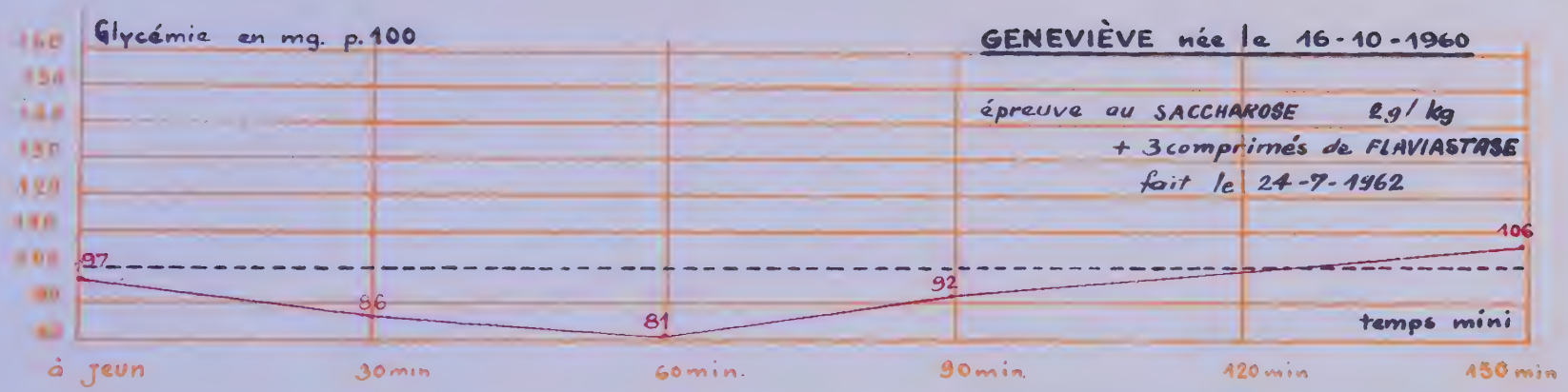
COURBE N°6



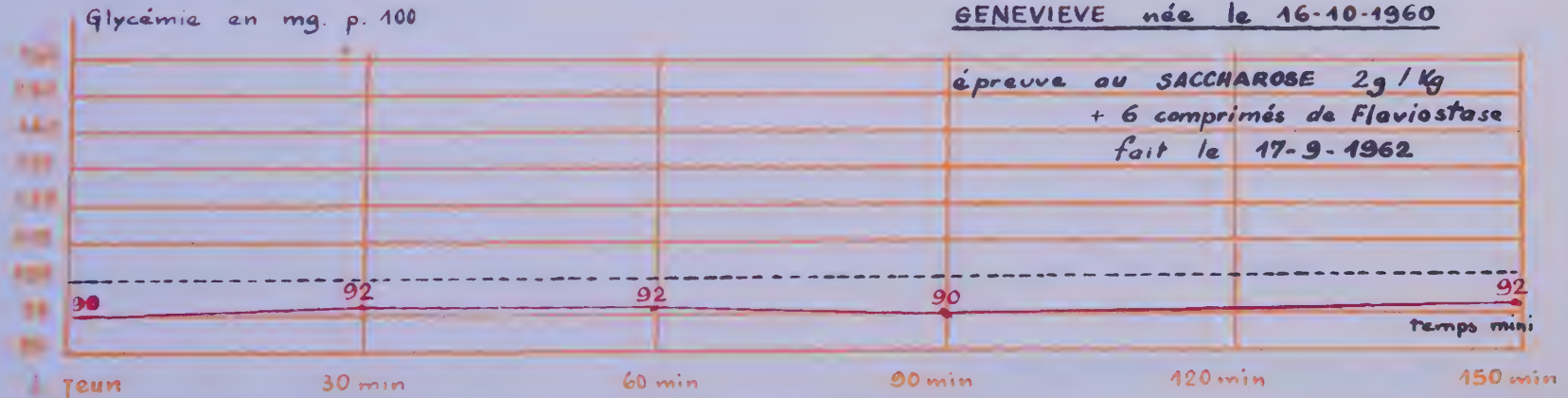
COURBE N°7



COURBE N° 8



COURBE N° 9



COURBE Nº 10

ÉTUDE BIOLOGIQUE — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1° Étude des selles

A. — Etude chimique

Nous avons noté l'acidité des selles. Le 29 août 1962, le pH mesuré à l'aide d'un papier indicateur était de 5,1. Nous n'avons pas pu doser les acides organiques.

L'examen microscopique des selles a montré, le 25 mars 1961, une digestion incomplète des hydrates de carbone, et le 12 mai 1961, la présence de graisses neutres, d'acides gras et de savons.

Un test de Schwachmann a donné des résultats normaux.

B. — Étude bactériologique

La coproculture a révélé une fois la présence de colonies de candida, et une autre fois d'un colibacille pathogène 111 B 4. Tous les autres examens ont été normaux.

2° Étude de l'absorption des graisses

Nous avons étudié l'absorption des graisses par la méthode du *transit lipidique de* Warter-Metais (63).

A. — Principe

On fait absorber au malade une bouillie barytée huileuse (émulsion d'huile d'olive dans une suspension de sulfate de baryum), on recueille les selles, on y dose les graisses et le sulfate de baryum. On établit le rapport graisses/sulfate de baryum que l'on compare à celui qui existait dans la bouillie. On en déduit un coefficient d'utilisation digestive. L'examen est complété par l'étude de la composition des graisses fécales.

B. — Les résultats normaux

Le coefficient d'utilisation digestive doit être compris entre 90 et 100 pour 100.

La composition des graisses fécales s'établit en moyenne ainsi :

— graisses neutres	:	20 %
— acides gras	:	40 %
— savons	:	40 %

C. — Les résultats chez notre malade

Nous avons effectué trois épreuves.

• La première a été réalisée le 3 juin 1961, alors que le régime comportait une quantité importante de saccharose. Le coefficient d'utilisation digestive était de 55,5 pour 100. La composition des graisses fécales s'établissait ainsi :

— acides gras	:	42,7 %
— savons	:	34,3 %
— graisses neutres	:	23 %

• Nous avons fait une deuxième épreuve le 3 septembre 1962, alors que le régime ne contenait pratiquement pas de saccharose.

Le coefficient d'utilisation digestive était de 91 pour 100.

La composition des graisses fécales était la suivante :

— acides gras	:	14,4 %
— savons	:	67,5 %
— graisses neutres	:	18,1 %

• Une dernière épreuve a été faite le 7 septembre 1962, avec adjonction de 20 grammes de saccharose per os.

Le coefficient d'utilisation digestive était de 87,5 pour 100.

La composition des graisses fécales s'établissait ainsi :

— acides gras	:	11,8 %
— savons	:	83,1 %
— graisses neutres	:	5,1 %

D. — Conclusions

Le résultat, très anormal, du premier transit lipidique démontre un trouble important de l'absorption intestinale dans une période où l'enfant était soumise à un régime normal, saccharosé, avec lequel elle prospérait mal, bien que la diarrhée fût modérée.

Les résultats de la deuxième épreuve sont subnormaux. La proportion des savons dans les selles est cependant trop importante.

L'adjonction de 20 grammes de saccharose, lors de la troisième épreuve, coïncide avec une augmentation de la proportion des savons, cependant que le coefficient d'utilisation digestive s'abaisse légèrement. Il est difficile d'en tirer une conclusion.

Ces résultats confirment ceux obtenus par d'autres auteurs avec d'autres méthodes : le défaut d'hydrolyse du saccharose peut s'accompagner d'un trouble important de l'absorption intestinale et d'une stéatorrhée. Ces troubles disparaissent, plus ou moins rapidement lorsque le saccharose est supprimé de l'alimentation.

3° Le transit gastro-intestinal

Nous avons réalisé un transit gastro-intestinal le 17 mai 1961. Il montrait une dilatation du grêle et du cadre colique. Il n'existait pas de malformation digestive associée.

4° Les épreuves d'hyperglycémie provoquée

A. — Technique

Les surcharges ont été réalisées en administrant per os, le matin à jeun, deux grammes du sucre à étudier par kilo de poids, en solution aqueuse à 10 pour 100. Toutefois, l'épreuve de charge en glucose + fructose a été faite en donnant 1 gramme de glucose + 1 gramme de fructose par kilo de poids.

Nous avons dosé le pouvoir réducteur total du sérum par la méthode de Hagedorn-Jensen. Les dosages ont été faits de 30 en 30 minutes, pendant les deux heures et demie qui ont suivi l'ingestion du sucre. Un dosage supplémentaire a parfois été effectué au bout des quinze premières minutes.

B. — Résultats

α Les épreuves de charge en glucose.

- Une première épreuve fut faite le 5 juin 1961. L'enfant avait alors un régime pratiquement dépourvu de saccharose et les selles étaient normales. La flèche d'hyperglycémie fut de 0,47 g/l au bout d'une heure.

- Une deuxième épreuve, pratiquée le 15 janvier 1962, a donné le même résultat : flèche d'hyperglycémie de 0,47 g/l au bout d'une heure.

β *Les épreuves de charge en saccharose.*

- Une première épreuve fut effectuée le 11 janvier 1962, alors que le régime de l'enfant contenait environ 60 g de saccharose et 9 g de tapioca. La courbe fut étalée. La flèche d'hyperglycémie atteignit cependant 0,20 g/l. La diarrhée s'accentua légèrement.

- Une deuxième épreuve, réalisée le 21 février 1962, dans une période sans diarrhée, n'entraîna qu'une élévation glycémique de 0,09 g/l au bout d'une heure. Elle fut bien tolérée.

- Une troisième épreuve fut effectuée le 24 juillet 1962, en adjoignant au saccharose une préparation enzymatique que nous pensions susceptible de l'hydrolyser (trois comprimés de FLAVIASTASE). Non seulement il n'y eut pas d'élévation glycémique, mais une chute atteignant 0,16 g/l à la première heure.

- La quatrième épreuve, faite le 17 septembre 1962, confirma l'inefficacité de la préparation enzymatique (FLAVIASTASE). Six comprimés furent administrés en même temps que le saccharose. La courbe glycémique fut parfaitement plate (flèche d'hyperglycémie de 0,02 g/l). Au décours de cette épreuve on nota une élévation thermique qu'il est difficile d'interpréter car l'examen notait en même temps une pharyngite et une conjonctivite. Il y eut une diarrhée modérée les jour suivants.

γ *L'épreuve de charge en glucose + fructose.*

Elle fut réalisée le 12 février 1962. La flèche d'hyperglycémie fut de 0,63 g/l au bout de 30 minutes. L'épreuve n'entraîna pas de diarrhée.

δ *Les autres épreuves de charge en glucides.*

- Une épreuve de charge en *fructose,* faite le 16 juillet 1962, donna une flèche d'hyperglycémie de 0,32 g/l seulement. Elle fut bien tolérée.

- Une épreuve de charge en *lactose,* pratiquée le 19 janvier 1962, montra une élévation glycémique de 0,73 g/l au bout de 30 minutes. Elle fut bien tolérée.

- Une épreuve de charge à l'*amidon,* effectuée le 16 février 1962, semble normale. Malheureusement, la glycémie à jeun n'a pas pu être mesurée. La glycémie, qui était de 1,10 g/l au bout de 15 minutes, s'éleva à 1,34 g/l au bout d'une heure, pour retomber à 0,92 g/l au bout de 90 minutes. L'épreuve fut bien supportée.

5° Les autres examens humoraux

A. — Le sang

— *Les hémogrammes*

• Le 23 mars 1961, on notait :

GR :	4.070.000
Hb :	84,5 %
GB :	7.000
polynucléaires neutrophiles	: 57 %
polynucléaires éosinophiles	: 2 %
lymphocytes	: 38 %
monocytes	: 2 %
plasmocytes	: 1 %

• Le 5 octobre 1962, on constait une anémie marquée :

GR :	3.500.000
Hb :	68 %
GB :	6.000
polynucléaires neutrophiles	: 37 %
polynucléaires éosinophiles	: 1 %
lymphocytes	: 61 %
monocytes	: 1 %

— *Les protéines sériques*

Le premier examen, pratiqué à l'âge de sept mois, montrait une diminution importante des protéines totales. On peut se demander si une fuite intestinale de protéines pourrait l'expliquer.

• Le 19 mai 1961 :

protéines totales	: 37,5 g/l
sérines	: 21 g/l
globulines	: 16,5 g/l

Electrophorèse :

Albumine		: 60 %
globulines	α_1	: 2,7 %
	α_2	: 11,5 %
	β	: 9,2 %
	γ	: 16,6 %

Par la suite, les résultats furent sensiblement normaux.

- Le 27 septembre 1961 :

protéines totales	:	64,5 g/l
sérines	:	36 g/l
globulines	:	28,5 g/l

- Le 20 novembre 1961 :

protéines totales	:	66 g/l
sérines	:	40,5 g/l
globulines	:	25,5 g/l

L'immunoélectrophorèse montrait un sérum normal.

- Le 12 février 1962 :

protéines totales	:	55 g/l
sérines	:	33 g/l
globulines	:	22 g/l

Les autres examens sériques

- Le 27 septembre 1961 on notait les résultats suivants :

urée	:	0,34 g/l
glycémie	:	0,97 g/l
phosphore	:	44 mg/l
calcium	:	90 mg/l
chlore	:	3,62 g/l
sodium	:	3,22 g/l
potassium	:	170 mg/l

Le 12 février 1962, les lipides sériques étaient à 4 g/l.

B. — Les urines

Nous n'avons pas étudié systématiquement les urines au cours des épreuves de charge en sucres. Les recherches par la liqueur de Fehling n'ont jamais montré de glycosurie. Nous n'avons jamais constaté d'albuminurie.

C. — La sueur

Un test à la sueur, effectué le 13 mai 1961 a montré un taux de chlore de 50,9 méq/l. Il nous a permis d'éliminer une mucoviscidose.

DESCRIPTION CLINIQUE D'ENSEMBLE DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

1° L'hérédité

Le caractère familial de l'intolérance au saccharose est net dans de nombreuses observations. Dans huit familles différentes, on trouve deux enfants, d'une même fratrie, atteints d'un déficit en invertase, prouvé, ou très probable.

Il est donc possible que la maladie ait une base génétique. Plusieurs auteurs se sont attachés à l'étude du mode de tranmission héréditaire qui serait alors en jeu.

L'affection se rencontre dans les deux sexes avec une fréquence sensiblement égale. Les 32 observations, que nous avons étudiées, concernent 14 filles et 18 garçons.

Prader (56) et ses collaborateurs ont suggéré que l'affection se transmettait sur le mode dominant. Ils ont étudié deux familles et ont retrouvé à l'interrogatoire des antécédents de diarrhées de l'enfance, qu'ils ont jugés caractéristiques, sur cinq générations dans la première, sur trois générations dans la deuxième. Les troubles avaient disparu à l'âge adulte et les épreuves de surcharge au saccharose ont été normales chez les sujets qui ont pu être examinés.

Dans la plupart des cas, on ne retrouve pas la notion de diarrhées de l'enfance chez les ascendants. Selon Clément (12), une transmission récessive s'accorderait mieux avec le fait que les ascendants sont en général bien portants et avec le fait que dans son observation n° 1, existait une consanguinité des parents.

2° Les circonstances d'apparition de la maladie

La grossesse et l'accouchement se sont, le plus souvent, déroulés sans incident. Dans la majorité des observations, les enfants sont nés à terme avec une taille et un poids normaux.

La diarrhée, qui est le symptôme majeur de l'affection, apparaît dès que l'on introduit du saccharose en quantité notable dans le régime.

Le malade de Nordio (52), qui reçut de l'eau saccharosée le premier jour de sa vie, eut immédiatement de la diarrhée.

Chez les malades n° 1 de Clément (12), et n° 5 de Gorouben (41), la diarrhée apparut dès les premiers jours, alors que l'enfant était au sein, mais recevait un supplément nocturne d'eau sucrée.

Lorsqu'on donne à l'enfant un allaitement mixte, la diarrhée survient avec une grande facilité (cas n° 3 de Gorouben (41), cas n° 5 de Prader (56).

En général, les troubles digestifs s'installent au moment du sevrage, lorsque le lait de femme est remplacé par un lait saccharosé, à l'âge de quelques semaines ou quelques mois. Le début est, en ce cas, presque toujours brutal. Les parents peuvent dire, de façon précise, quand est apparue la diarrhée. Cependant lorsque la quantité de saccharose absorbée est modérée, l'installation de la diarrhée n'est pas toujours brutale. Dans le cas n° 1 de Gorouben (41), un mois s'est écoulé entre l'adjonction aux tétées au sein, d'une, puis de deux bouilies saccharosées et d'une purée de pommes de terre, et le début de la diarrhée.

3° Caractères cliniques de la maladie

A. — Les signes digestifs

• *La diarrhée :* La description de la diarrhée est assez univoque. Elle est faite de selles liquides ou grumeleuses, souvent émises en jet. Très aqueuses, elles sont souvent difficiles à recueillir complètement. Elles sont jaunes ou jaunes-vertes. Leur aspect mousseux a frappé la plupart des auteurs.

Leur nombre est très variable en fonction de l'apport de saccharose. Il varie aussi d'un jour à l'autre avec le même régime. En période de poussée, on a pu compter jusqu'à trente selles par jour (cas n° 1 de Clément) (12).

Lorsqu'on peut les recueillir complètement, on est souvent surpris par leur poids : 800 g dans le cas de Fournier (38), 500 g dans le cas n° 1 de Clément (12).

Ce sont des selles de fermentation. Leur odeur est acide pouvant rappeler celle du vinaigre ou du petit lait. Leur pH est abaissé entre 4 et 5. Cette acidité, si elle n'est pas spécifique au cours d'une diarrhée aiguë, est très évocatrice d'une intolérance aux sucres au cours d'une diarrhée prolongée.

• *La déshydratation* est la conséquence immédiate de la diarrhée. De nombreux malades présentaient à leur admission en milieu hospitalier un tableau de déshydratation franche et ont dû être immédiatement réhydratés par voie parentérale. Beaucoup ont reçu

des perfusions intra-veineuses répétées, nécessitées par des rechutes sévères. Nous avons vu notre malade perdre 540 g en 48 heures. On a pu observer des pertes de poids de 500 g en 24 heures.

• *L'appétit* est variable. En période de diarrhée aiguë, la déshydratation intracellulaire peut entraîner une soif vive. Chez Geneviève S., comme chez la plupart de ces malades, les périodes de diarrhée coïncidaient avec un appétit très médiocre.

Il ne semble pas exister d'anorexie élective chez le nourrisson. Gorouben (41) signale le fait chez deux de ses malades (n° 3 et 4) plus âgés, qui rejetaient énergiquement tout aliment contenant du saccharose, même dissimulé. Chez une enfant de 13 ans, la sœur de son troisième malade, Weijers (65) a trouvé un déficit d'invertase qui n'avait pas entraîné de troubles, car l'enfant ne consommait pratiquement pas de sucre.

• *Les vomissements* sont souvent observés, mais sont rarement au premier plan. Ils ne peuvent pas s'expliquer par des malformations, sauf chez la malade n° 2 de Prader (56), chez qui existait une hernie hiatale.

• *Le ballonnement abdominal* est particulièrement net chez les enfants très hypotrophiques, la fonte musculaire contraste alors avec l'abdomen distendu. On peut quelquefois voir sous la paroi abdominale des ondes péristaltiques et chez la malade de Grenet (42), une intervention chirurgicale avait même été envisagée pour occlusion chronique du grêle.

B. — Le retentissement sur l'état général des troubles digestifs

• *La fièvre* est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans beaucoup d'observations. Elle est plus ou moins élevée, irrégulière, intermittente. La déshydratation qui se produit lors des poussées de diarrhée l'explique pour une large part. Mais il n'y a pas toujours un parallélisme parfait entre la courbe de poids et la courbe thermique. Chez Geneviève S., une poussée thermique à 39° 2 a coïncidé avec une chute pondérale de 540 g en 48 heures. Mais l'enfant a présenté plusieurs épisodes fébriles à 38°, sans exagération manifeste de la diarrhée et sans chute de poids concomittante. Quelquefois une infection peut expliquer la fièvre. Les infections intestinales sont peu fréquentes, les infections parentérales sont rarement signalées.

• *L'hypotrophie* est notée par presque tous les auteurs au bout d'un certain temps d'évolution. L'enfant de Delaitre (29) (30) qui pesait 2.980 g à la naissance ne pesait que 3.030 g à deux mois et trois semaines. L'enfant de Grenet (42), qui pesait 3.730 g à la naissance, ne pesait à 11 mois que 5.200 g. Le troisième malade de

Gorouben (41), qui avait un poids de naissance de 3.740 g, ne pesait plus que 2.600 g à deux mois et demi.

• *De petits troubles du comportement* sont souvent notés. L'agitation, la mauvaise humeur, l'instabilité sont de constatation banale.

4° Évolution de l'affection

A. — L'évolution de la diarrhée en fonction de l'alimentation.

La diarrhée est chronique. Elle persiste tant que dure l'ingestion de saccharose en quantité notable.

Elle ne cède pas toujours aux traitements symptomatiques habituels. Les préparations industrielles de caroube, sucrées, l'aggravent. La soupe de carotte, lorsqu'elle n'est pas sucrée, l'améliore nettement.

Tous les changements de régime sont inefficaces tant qu'ils ne comportent pas la suppression du saccharose ; celle-ci suffit à arrêter la diarrhée, ce qui reste un des meilleurs tests diagnostiques. La réintroduction du saccharose, même très progressive, entraîne vite une rechute.

Dans bien des cas, la tolérance aux amidons ou aux dextrines est médiocre. Nous verrons comment on peut l'interpréter. L'introduction des farines dans le régime n'a cependant jamais l'effet catastrophique de l'introduction du saccharose.

B. — Évolution spontanée de l'affection

On n'a rapporté aucun décès parmi les cas où le diagnostic d'intolérance au saccharose a été porté avec certitude. Mais l'affection peut probablement être mortelle. La sœur de la malade n° 5, de Gorouben (41) est décédée à la suite d'une diarrhée en long cours, apparue au moment du sevrage, au quinzième jour de la vie, et ayant persisté malgré des changements successifs de laits. Or, tous ces laits contenaient du saccharose et on peut penser qu'elle était atteinte d'une intolérance à ce sucre. La sœur aînée de la malade de François (39) est décédée à l'âge de neuf mois, à la suite de troubles digestifs dont l'apparition remontait au sevrage. Là encore, un lait non saccharosé n'avait jamais été essayé.

Beaucoup d'auteurs ont eu l'impression que la tolérance au saccharose s'améliorait avec l'âge. Nous avons constaté le fait chez notre malade. Nous reviendrons sur ce problème au chapitre des intolérances associées.

C. — L'évolution sous traitement

On peut soit supprimer le saccharose, soit ajouter une préparation d'invertase à un régime contenant le sucre.

1° *Le régime sans saccharose.*

La suppression du saccharose de l'alimentation entraîne un retour rapide à la normale de l'état digestif. Il est quelquefois nécessaire d'y joindre la suppression du dextrine-maltose ou des farines. Un tel régime est facile à réaliser chez le nourrisson, grâce au lait de femme, au lait de vache, ou aux laits industriels non saccharosés.

Chez l'enfant plus grand, il est plus difficile de mettre en œuvre un régime strict, ce qui est moins grave que chez le nourrisson, car la tolérance s'améliore avec l'âge.

- Les aliments contenant très peu de saccharose sont : les viandes, les poissons, le lait et ses dérivés (beurre, fromages), les huiles.

- Les aliments contenant du saccharose sont : les betteraves (11 pour 100 environ de leur poids frais), les carottes, les pommes de terre, les navets, les rutabagas, les épinards, les choux, les petits pois, les céréales (1 pour 100 environ) ; les fruits : agrumes, bananes, poires, raisins, dattes, figues, etc. Le miel, les confitures, de nombreuses préparations commerciales et médicamenteuses, en particulier les sirops.

2° *L'adjonction d'invertase au régime.*

Quelques auteurs ont maintenu un apport important de saccharose et ont donné à leur malade une préparation d'invertase immédiatement avant ou au cours des repas. Il s'agit de préparations de β fructosidases d'origine diverse (levure de bière par exemple). Weijers préconise 0,25 g d'invertase quatre fois par jour, d'autres auteurs ont donné des doses de quelques grammes. Il est difficile de se procurer ces préparations enzymatiques en France et le prix de revient de ce traitement est assez élevé. Les résultats sont comparables à ceux obtenus par la suppression du saccharose.

Tous les enfants qui ont été observés suffisamment longtemps ont rattrapé leur retard staturo-pondéral. Leur développement psychomoteur a été satisfaisant, bien qu'entravé souvent par l'hospitalisme.

Laits industriels dépourvus de saccharose :

— ELEDON (babeurre)
— ERDECO (demi-écrémé)
— GLORIA (entier)
— MATERNA (entier)
— NORMA
— NIDO (entier)
— S.M.A.
— GALLIA (entier, (écrémé)
— PENNAC (entier), (demi-écrémé)

Laits industriels dextri-maltosés :

— LACTISSA (demi-écrémé)
— PROTILAC (demi-écrémé)
— ALFALAC

Toutes les farines contiennent du saccharose, à l'exception de la farine SINLAC.

AUTEURS ET ANNÉE DE PUBLICATION	SEXE	NUMERO DANS LA FRATRIE	CAS FAMILIAUX HÉRÉDITÉ	POIDS DE NAISSANCE	DÉBUT DE LA DIARRHÉE	INTOLÉRANCE ASSOCIÉE ALIMENTS MAL SUPPORTÉS	STEATORRHÉE
ANDERSON cas 1 1962	♀	2	frère		3e jour	isomaltose amidons	
ANDERSON cas 2 1962	♂	1	sœur		7 mois	isomaltose amidons	
BACH 1962	♂	4	O	4.100 g	premiers jours	amidons	
CHAPTAL cas 1 1962	♂	1	frère		15 jours	amidons	ø
CHAPTAL cas 2 1962	♂	2	frère		15 jours		
CLEMENT cas 1 1962	♂		parents consanguins		premiers jours		
CLEMENT cas 2 1962	♂	1	O	2.900 g	6 jours	Syndrome cœliaque intolérance du gluten	+
DELAITRE 1961	♂			2.980 g	3 semaines	dextrines maltose	
FONTAN cas 1 1963	♀	1	O		3 semaines		
FONTAN cas 2 1963	♀	2	O	3.400 g	3 semaines		+
FOURNIER-PAGET 1962	♀				premiers jours		
FRANÇOIS 1963	♀	3	sœur ? père ?	3.500 g	3 mois		+
GOROUBEN cas 1 1963	♀	3	sœur	3.250 g	5 mois ½	tapioca	ø
GOROUBEN cas 2 1963	♀	2	sœur	2.550 g	3 mois		ø

GOROUBEN cas 3	1963	♂	3	O	3.740 g	premiers jours		∅
GOROUBEN cas 4	1963	♀	1	O	3.170 g	15 jours	tapioca	+
GOROUBEN cas 5	1963	♀	2	sœur		4 jours	amidons tapioca	+
GRENET	1962	♀	1	O	3.730 g	premiers jours		
JENSEN	1962	♂	3	O	3.400 g	5 à 6 sem.		
NORDIO	1961	♂		O		premier jour	amidons	
PRADER cas 1	1961	♂	1	sœur		2 mois ½	isomaltose	
PRADER cas 2	1961	♀	2	frère		4 mois	isomaltose dextrine - maltose	
PRADER cas 3	1961	♂	1	frère		quelques semaines		
PRADER cas 4	1961	♂		frère		2 mois	isomaltose	
PRADER cas 5	1961	♂			4.500 g	premiers jours	isomaltose - amidons dextrine - maltose	
REY	1963	♂			2.900 g		maltose isomaltose	+
ROSENTHAL	1962	♂					amidons	
WEIJERS cas X	1960	♀	1		3.500 g	5 mois	maltose	±
WEIJERS cas Y	1960	♂	2		2.300 g	6 mois		
WEIJERS cas Z	1960	♂	4	collatéral?	4.300 g	premières semaines		
YONIS	1962	♀				3 semaines		

ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

A. — PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE.

1° Le trouble fondamental : l'absence d'invertase.

2° Les répercussions digestives du défaut d'hydrolyse du saccharose.

B. — ASPECTS BIOLOGIQUES DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE.

1° L'acidité des selles. Le pH.

2° L'excrétion augmentée des acides organiques dans les selles.

a) Résultats chez l'enfant normal.

b) Résultats dans les diarrhées aiguës de l'enfance.

c) Résultats dans les intolérances au saccharose.

3° Les glucides des selles.

a) Les glucides des selles à l'état normal.

b) Résultats dans l'intolérance au saccharose.

- Techniques de recherche et de dosage.
  - — dosage par la liqueur de FEHLING.
  - — recherche par la glucose-oxydase.
  - — chromatographie sur papier.
- Résultats.

4° L'étude de la flore intestinale.

5° Les épreuves de charge en glucides.

a) Les précautions à prendre.

b) Les différentes épreuves à réaliser.

I Les modalités de l'administration des glucides.

II Les résultats normaux d'une épreuve de surcharge en glucides.

III La succession des différentes épreuves, telle que la préconise WEIJERS.

c) Les résultats des épreuves de surcharge en glucides dans l'intolérance au saccharose.

1. Les épreuves étudiant l'absorption intestinale des sucres.
   - L'épreuve d'hyperglycémie au glucose.
   - Le test au xylose.
2. Les épreuves concourant à l'établissement du diagnostic d'intolérance au saccharose.
   a) L'épreuve de surcharge en saccharose
   b) L'épreuve de charge en glucose + fructose
   c) L'épreuve de charge en saccharose + invertase.

6° Etude enzymatique et histologique de la muqueuse intestinale.

7° L'existence contingente d'une stéatorrhée.

C. — LES AUTRES ELEMENTS DU BILAN BIOLOGIQUE.

ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

Weijers (64) (65) (66) et ses collaborateurs, en décrivant l'intolérance au saccharose, ont bien précisé le mécanisme de la diarrhée. Tous les auteurs qui, par la suite, ont étudié la maladie, ont accepté le schéma des auteurs hollandais. Nous croyons utile d'exposer dès maintenant cette conception physiopathologique de l'affection qui éclaire l'étude biologique plus détaillée que nous ferons ensuite.

A. — PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

1° Le trouble fondamental

C'est l'absence d'invertase. Le saccharose n'est pas hydrolysé. Il demeure pour la plus grande partie, dans la lumière intestinale et n'est absorbé qu'en quantité minime.

2° Les répercussions digestives du défaut d'hydrolyse du saccharose

L'accumulation du saccharose dans la lumière intestinale entraîne le développement de la flore de fermentation et une décroissance de la flore protéolytique. De l'hydrolyse du sucre par les bactéries résultent une production massive d'acides organiques à chaînes courtes (acide lactique et acide acétique surtout) et une baisse importante du pH. Ces acides et, peut-être aussi, d'autres métabolites de la flore bactérienne irritent l'intestin qui réagit par un péristaltisme accru, une excrétion de liquide, la formation de mucus. Pour Durand (32) l'osmolarité accrue du contenu intestinal entraînerait un afflux d'eau à partir de la muqueuse. Le résultat de ces perturbations est la diarrhée liquide, mousseuse et acide que nous connaissons.

B. — ASPECTS BIOLOGIQUES DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE

1° L'acidité des selles. Le pH

Le pH doit être mesuré sur une selle fraîchement émise, au pH-mètre, ou beaucoup plus simplement, à l'aide d'un papier indicateur. La selle est utilisée sans modification si elle est liquide, sinon, elle peut être diluée avec un peu d'eau ordinaire (l'eau distillée peut avoir un pH acide).

D'après Lamy, Frezal et Rey (45), le pH des selles de l'enfant normal est compris entre 5,8 et 7,2.

Dans l'intolérance au saccharose, les selles sont acides, c'est leur caractère majeur. Le pH s'abaisse souvent entre 4 et 5 et cette chute est assez proportionnelle à l'importance de la diarrhée. Au cours des épreuves de charge en saccharose, qui réalisent un apport particulièrement brutal de sucre, le pH peut tomber à 3.

2° L'excrétion augmentée des acides organiques dans les selles

L'acidité des selles est due à une augmentation du taux des acides organiques à chaîne courte. Ils sont constitués essentiellement par de l'acide lactique qui a été le plus dosé, et par des acides volatils en particulier de l'acide acétique.

La comparaison des résultats obtenus par les différents auteurs est compliquée par le fait qu'ils utilisent des techniques de dosages souvent différentes et qu'ils expriment leurs résultats différemment, rapportant l'excrétion d'acides tantôt au poids des selles fraîches, tantôt au poids sec, tantôt aux 24 heures.

A. — *Résultats chez l'enfant normal.*

D'après Lamy, Frezal et Rey (45), l'excrétion des acides volatils varie entre 50 et 150 mg par 24 heures chez l'enfant normal, et l'acide lactique n'est présent qu'à l'état de traces.

Weijers et collaborateurs (65) trouvent chez le nourrisson et le jeune enfant une excrétion d'acide lactique inférieure à 25 mg par jour.

Gorouben et collaborateurs (41) trouvent une excrétion d'acide lactique toujours inférieure à 0,1 mg par gramme de selle fraiche.

Cortesi et Cevini (13) ont noté chez huit enfants âgés de 3 à 13 mois, sans troubles digestifs une élimination d'acide lactique variant de 0,050 g à 0,733 g par jour, avec une moyenne de 0,357 g.

Polonovski et Colin (54) donnent les chiffres de 0,20 à 0,25 g d'acide lactique par 24 heures.

On voit que les normes sont variables et que la quantité d'acide lactique éliminée dans les selles d'enfants sains varie dans d'assez larges limites.

B. — *Résultats dans les diarrhées aiguës de l'enfance.*

Cortesi et Cevini (13) ont dosé l'acide lactique dans les selles d'enfants âgés de 1 à 18 mois, atteints de diarrhée aiguë. L'élimination variait entre 1,068 et 3,979 g avec une moyenne de 2,209 g par jour. La quantité d'acide lactique éliminée ne semblait pas en rapport avec le poids et l'âge de l'enfant, mais semblait, dans la majorité des cas, en rapport avec le volume des féces. C. et J. Polonovski (55) donnent les chiffres de 1 à 3 g d'acide lactique par 24 h. dans les poussées fermentatives des diarrhées aiguës ou chroniques.

C. — *Résultats dans les intolérances au saccharose.*

Weijers et Van de Kamer (65) ont, les premiers, étudié l'excrétion des acides organiques dans les selles des malades intolérants aux disaccharides. Ces acides consistent pour plus de 90% en acide lactique et en acide acétique. Les auteurs hollandais ont été particulièrement frappés par l'excrétion importante d'acide lactique, car celui-ci était presque complètement absent chez tous leurs malades pendant les périodes sans diarrhée. L'acide acétique est excrété parallèlement à l'acide lactique, mais on peut encore en trouver dans les périodes sans diarrhée. D'après Weijers (65), l'excrétion d'acide formique, et peut-être d'acide isobutyrique serait parallèle à celle d'acide lactique.

Lorsque commence une période de diarrhée, on observe d'abord une augmentation de l'excrétion d'acide acétique. Le pH s'abaisse dans la lumière intestinale, rendant possible le développement des bactéries produisant de l'acide lactique. Lorsqu'on donne à nouveau du saccharose à un malade jusque-là bien équilibré par un régime restrictif, c'est donc l'acide acétique qui augmente d'abord, l'acide lactique suivant avec un certain retard. Ce fait est intéressant car il explique peut-être qu'après certaines épreuves de charge, on obtienne rapidement des selles diarrhéiques à pH bas, et qui contiennent relativement peu d'acide lactique (observations 2 et 3 de Gorouben) (41). Rey, Frezal et collaborateurs (57) ont constaté que l'excrétion des acides volatils variait en fonction linéaire du poids des selles, tandis que l'excrétion d'acide lactique serait indépendante du poids des selles, mais varierait en fonction de leur acidité. Chez leur malade, le taux d'acide lactique était pratiquement nul quand le pH des selles était supérieur à 5, mais il augmentait très rapidement au-dessous de ce chiffre.

La comparaison des résultats quantitatifs des différents auteurs est difficile. En période de diarrhée, les malades de Weijers (65) éliminaient 1.000 à 3.000 mg d'acide lactique par 24 h. Prader et collaborateurs (56) trouvent des chiffres oscillant autour de 50 mg par gramme de matière sèche. Gorouben et collaborateurs (41), qui préfèrent exprimer leurs résultats en mg par gramme de selles fraîches trouvent des chiffres de quelques milligrammes.

Si ces études, très intéressantes, ont permis de bien préciser un aspect important de la physiopathologie de l'affection, bien des auteurs (C. et J. Polonovski (55), Cortesi et Cevini (13) considèrent que le dosage de l'acide lactique dans les selles n'est pas un très bon test diagnostique, puisqu'on peut trouver des taux de l'ordre de 1 à 3 g par 24 heures aussi bien dans les intolérances aux sucres que dans les poussées fermentatives de diarrhées aiguës ou chroniques d'une autre origine.

3° Les glucides des selles

A. — *Les glucides des selles à l'état normal.*

Outre la cellulose, à peine attaquée par les bactéries intestinales, on peut trouver de l'amidon dans les selles des jeunes enfants. Les mono et dissaccharides sont absorbés en presque totalité et la faible fraction qui pourrait échapper à l'absorption serait transformée dans le colon en acides organiques. Ceci explique que les selles ne contiennent normalement, quel que soit l'âge, aucun sucre décelable par la réaction à la liqueur de Fehling ou à la glucose oxydase.

B. — *Résultats dans l'intolérance au saccharose.*

- *Techniques de recherche et de dosage.*

— La mise en évidence et le dosage du saccharose par la liqueur de Fehling n'est possible qu'après hydrolyse acide du défécat des selles, puisque le saccharose n'est pas réducteur. L'existence d'une augmentation importante du pouvoir réducteur des selles après hydrolyse permet de caractériser le saccharose fécal avant toute chromatographie.

— la recherche du glucose à l'aide d'un papier à la glucose-oxydase est facile à mettre en œuvre. La découverte de glucose oriente simplement vers une intolérance aux sucres.

— La chromatographie sur papier, que Durand, Martino et Lamedica (35) ont, les premiers, appliquée au diagnostic des intolérances aux sucres, permet de mettre en évidence le saccharose, mais aussi le glucose et le fructose qui proviennent de l'hydrolyse du disaccharide par la flore intestinale.

(Il est possible que l'acidité des selles entraîne un certain degré d'hydrolyse, si l'examen n'est pas pratiqué rapidement après l'émission).

• *Résultats :* Dans la plupart des observations où la recherche du saccharose dans les selles a été faite régulièrement, on a retrouvé le sucre, très souvent associé au glucose et au fructose, à un moment ou l'autre de l'évolution.

Le saccharose est particulièrement abondant dans les selles lorsqu'on réalise une épreuve de charge chez un malade soumis depuis longtemps à un régime restrictif. Weijers (65) a noté que, dans les premières 24 heures et jusqu'à 48 heures après la réintroduction dans le régime, le disaccharide non absorbé peut être mis en évidence dans les selles — au delà de la 48e heure le sucre serait transformé en acides organiques et ne pourrait plus être mis en évidence.

Dans son observation n° 1, Clément (12) a trouvé une élimination de saccharose dans les selles, s'élevant jusqu'à 7,80 g par 24 heures, tandis qu'il trouvait 3,80 g de glucose et 2,45 g de fructose.

Chez le malade de Fournier (38), Paget (53) a trouvé 1,14 g de glucides réducteurs et 4,72 g de glucides non réducteurs, cependant que les acides organiques étaient peu augmentés.

4° L'étude de la flore intestinale

Weijers et ses collaborateurs (65) ont fait une étude minutieuse de la flore intestinale dans les intolérances au saccharose. Ils ont constaté une augmentation des streptocoques et du Bifidibacterium bifidum et une diminution de la flore protéolytique aérobie (entérobactériacées et clostridies sulforéductrices). Mais ces modifications bactériologiques étaient moins démonstratives que la baisse du pH ou l'augmentation de l'acide lactique, à l'exception de l'augmentation des streptocoques fécaux. Et comme le comptage des streptocoques est une opération longue et difficile, les auteurs concluent à la primauté de la mesure du pH des selles et du dosage de l'acide lactique.

Les recherches des germes pathogènes par la coproculture sont en général négatives. Il est rare de trouver des colibacilles dont le développement se fait mal en milieu acide. Pendant la longue hospitalisation de notre malade, la coproculture n'a montré qu'une seule fois la présence d'un colibacille pathogène 111 B 4.

On peut trouver par contre une pullulation de levures. Chez Geneviève S., la première coproculture montrait la présence de candida prédominant. Ce fut le cas également chez la malade n° 4

de Gorouben (41), chez laquelle la prescription d'un antifongique (MYCOSTATINE) a coïncidé avec une amélioration transitoire.

5° Les épreuves de charge en glucides

Althausen avait décrit en 1954 un test de charge à l'amidon. Holzel, Schwarz et Sutcliffe (43) en 1959 ont eu l'idée de réaliser une charge en lactose pour étudier l'activité de la lactase intestinale. Weijers et Van de Kamer (65), en 1961, ont préconisé des épreuves de surcharge systématiques pour dépister un déficit enzymatique. Nous emprunterons beaucoup à leur remarquable travail.

A. — *Les précautions à prendre pour que les épreuves soient interprétables.*

Les épreuves de charge en glucides doivent être faites en dehors d'une période de diarrhée et, de préférence, après une longue période de transit intestinal normal. Certaines épreuves peuvent entraîner une reprise de la diarrhée. Il faut ménager entre elles des intervalles suffisants. Une épreuve pratiquée en période de diarrhée risque d'être faussée par le trouble de l'absorption intestinale secondaire à l'hyperpéristaltisme ,ou par l'hydrolyse spontanée du disaccharide en milieu acide. Weijers et Van de Kamer (65) ont particulièrement insisté sur une cause d'erreur, liée à un régime pauvre en glucides pendant une période prolongée. Une courbe plate peut, en effet, être la conséquence d'une avidité marquée du foie pour le sucre. Le régime des jours précédant l'épreuve doit donc être suffisamment riche en glucides bien tolérés.

Avant de réaliser des épreuves plus complexes, il est bon de s'assurer que l'absorption intestinale est normale, en faisant une épreuve d'hyperglycémie au glucose, ou un test au xylose.

B. — *Les différentes épreuves à réaliser*

1° *Les modalités de l'administration des glucides*

L'épreuve de charge en sucre doit être faite le matin à jeun. Le glucide est donné en solution aqueuse, per os. La quantité à administrer varie selon les auteurs.

Weijers (65) préconise une dose de 2 g par kilo de poids avec un maximum de 50g en solution aqueuse à 10%. Lorsque l'épreuve est faite avec les monosaccharides constitutifs d'un disaccharide, on donne un gramme de chacun des monosaccharides par kilo de poids corporel.

Prader (56) conseille 50 g à 80 g de sucre par mètre carré de surface corporelle.

Rey (57) utilise 50 g/1,73 m2 pour le glucose et 80 g par 1,73 m2 pour les disaccharides.

Pour préciser des résultats douteux, certains auteurs ont donné 3 à 4 g de sucre par kilo de poids corporel.

2° *Les résultats normaux d'une épreuve de surcharge en glucides.*

De façon générale, les résultats peuvent être considérés comme normaux si, après une charge de 2 grammes de sucre par kilo de poids corporel, le pouvoir réducteur de sérum exprimé en glucose, augmente de 0,50 g par litre.

Cependant la surcharge en maltose donne parfois une élévation glycémique moins importante.

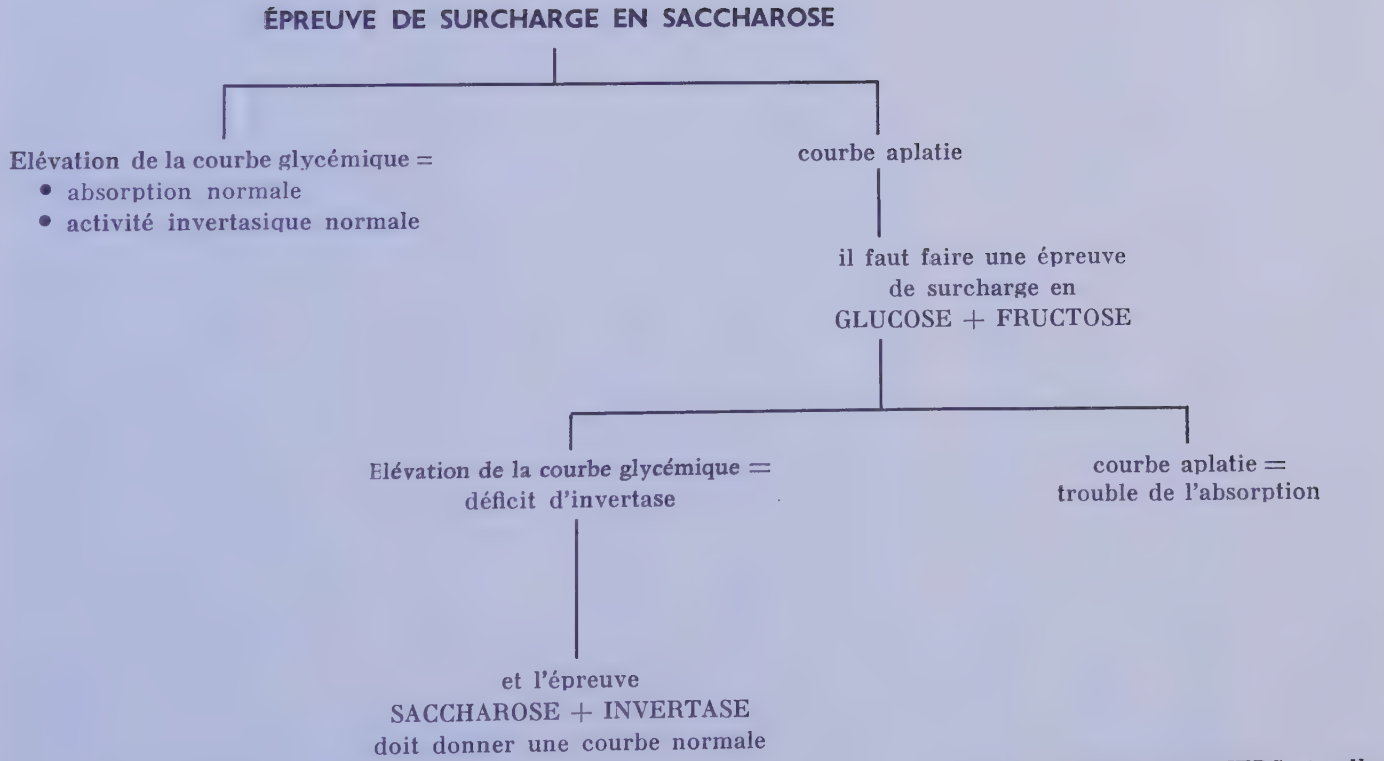
Le test au palatinose donne des résultats variables chez le sujet normal : chez six témoins de 18 mois à 36 ans, Prader (56) trouve une hyperglycémie de 0,13 à 0,45 g/litre.

Gorouben et ses collaborateurs (41) ont effectué ce test chez sept témoins âgés de moins d'un an, dans aucun cas il n'y eut d'hyperglycémie supérieure à 0,10 g/litre.

3° *La succession des différentes épreuves telle que la préconise* Weijers

Weijers (65) commence par faire une épreuve de surcharge en saccharose. Si les résultats sont normaux, c'est que l'activité enzymatique et l'absorption sont correctes. Si la courbe s'élève de moins de 0,20 g/litre, on peut suspecter une diminution de l'activité enzymatique ou un trouble de l'absorption. On fait alors une épreuve de charge avec les monosaccharides constitutifs : glucose + fructose. Une courbe plate indique un trouble de l'absorption. Une courbe qui s'élève normalement montre que le disaccharide n'avait pas été hydrolysé. Si l'on dispose d'une préparation enzymatique active, on peut donner une preuve plus directe du déficit en administrant le disaccharide + l'enzyme (saccharose + invertase). L'ascension de la glycémie est alors normale.

Cette étude doit être complétée par la recherche d'une éventuelle intolérance associée. On peut faire des tests de charge à l'amidon, au maltose, à l'isomaltose (ou au palatinose).



d'après WEIJERS et coll.

C. — *Résultats des épreuves de surcharge en glucides dans l'intolérance au saccharose.*

1° *Les épreuves étudiant l'absorption intestinale des sucres*

• *L'épreuve d'hyperglycémie au glucose.*

Lorsqu'elle a été effectuée en dehors d'une période de diarrhée, elle a été normale dans toutes les observations, sauf chez le malade de Rey (57). Cet auteur signale que, dans les jours qui ont suivi la suppression du saccharose de l'alimentation, la courbe d'hyperglycémie au glucose était plate, malgré l'absence de diarrhée. Au bout de deux mois de régime sans saccharose, la courbe s'était normalisée.

• *Le test au xylose.* Il ne semble pas offrir un très grand intérêt. En période de diarrhée, l'excrétion est souvent inférieure à la normale. Le test a toujours été pratiquement normal chez les malades de Gorouben (41), mais il a déclanché chaque fois une poussée de diarrhée acide. Chez le malade de Rey (57), qui avait un trouble manifeste de l'absorption intestinale, l'élimination du xylose était presque nulle quand le régime contenait du saccharose ; six semaines après sa suppression, l'élimination était à la limite inférieure de la normale. Elle était strictement normale trois mois plus tard.

2° *Les épreuves concourant à l'établissement du diagnostic d'intolérance au saccharose.*

a) L'épreuve de surcharge en saccharose

• *La courbe glycémique* demeure plate dans presque toutes les observations. Quelques auteurs signalent une élévation voisine de 0,20 g/litre. Bach (5) a noté chez son malade une flèche d'hyperglycémie à 0,29 g/litre à une occasion, mais deux autres épreuves ont montré des courbes très plates.

• *Les selles* émises dans les heures qui suivent l'épreuve sont riches en sucres : saccharose ou mélange de saccharose, glucose et fructose. Le saccharose peut avoir été complètement hydrolysé en glucose et fructose. On ne retrouve parfois aucun sucre, les acides organiques sont alors abondants.

• *Les urines* recueillies après l'épreuve contiennent assez souvent du saccharose et parfois de petites quantités de glucose ou de fructose.

• *La tolérance clinique de l'épreuve* est parfois mauvaise. On peut voir apparaître une diarrhée importante. Le malade de

Delaitre (30) a même émis une selle sanglante. Il est fréquent de noter une chute de poids importante et une élévation thermique à 38° ou 39°.

b) L'épreuve de charge en glucose + fructose

Elle donne toujours des résultats normaux, très comparables, en général, à ceux de l'épreuve de charge en glucose.

c) L'épreuve de charge en saccharose + invertase

Elle peut être réalisée en donnant 1 gramme d'une préparation active d'invertase en même temps que le sucre. La courbe d'hyperglycémie monte rapidement d'au moins 0,50 g/litre. Les selles demeurent normales et ne contiennent pas de sucre. Gorouben (41) signale que l'on trouve quelquefois du saccharose dans l'urine.

6° Etude enzymatique et histologique de la muqueuse intestinale

Détermination de l'activité des disaccharides dans la muqueuse intestinale après biopsie.

Anderson, Messer, Townley, Freeman et Robinson (1) ont pu étudier l'activité enzymatique de fragments de muqueuse obtenus par biopsie chez deux malades. Un homogénat de muqueuse duodénale a été incubé avec différents sucres : lactose, maltose, saccharose et isomaltose. Des échantillons ont été prélevés périodiquement et la production de monosaccharides a été mise en évidence par chromatographie sur papier. Le lactose et le maltose ont été hydrolysés tandis qu'il n'y avait pas d'hydrolyse du saccharose et seulement une petite trace d'hydrolyse de l'isomaltose. Des contrôles effectués chez des enfants du même âge ont montré une bonne hydrolyse de tous les disaccharides.

L'étude histologique de la muqueuse a été effectuée par Rey et collaborateurs (57). Ils ont trouvé chez leur malade une atrophie partielle des villosités qui sont agglutinées les unes aux autres, donnant une image de muqueuse plate. Les cellules à bordure en brosse ont une forme cubique. Leurs noyaux sont bien colorés. La zone des cryptes de Lieberkuhn est normale. Au bout de deux mois de régime sans saccharose, la muqueuse était tout à fait normale.

7° L'existence contingente d'une stéatorrhée

Stéatorrhée

Un certain degré de stéatorrhée est noté par quelques auteurs. Chez son malade X, Weijers (65) signale que l'excrétion des grais-

ses est seulement légèrement au-dessus de la normale. Nordio (52) ne signale pas de stéatorrhée chez son malade. Chez quatre des malades de Gorouben (41), les graisses fécales n'ont jamais dépassé 2 g par jour. Seul son malade n° 4 a eu une stéatorrhée parfois nette, ayant atteint 6,20 g par 24 heures, mais se tenant le plus souvent autour de 3 g par jour. Pourtant Rey, Frezal et collaborateurs (57) estiment que c'est un signe important. Chez leur malade, la stéatorrhée ne disparaît pas, comme les autres troubles digestifs dès la suppression du saccharose. Les lipides fécaux restent compris entre 4 et 5 g par 24 heures, pendant plusieurs semaines avec un coefficient d'absorption inférieur à 90%. Après trois semaines de régime sans saccharose, l'excrétion des graisses fécales est tombée au-dessous de 3 g par 24 heures et le coefficient d'absorption est à 94%.

La malade n° 2 de Clément (12) est un cas particulier puisqu'on a admis chez lui l'existence d'un syndrome coeliaque par intolérance au gluten, en plus de l'intolérance au saccharose. Avec un régime comportant saccharose et gluten, l'excrétion des lipides oscillait autour de 5 g par 24 heures avec un coefficient d'absorption de 70% environ. Avec un régime sans gluten, mais apportant encore du saccharose, l'excrétion des lipides diminuait progressivement et le coefficient d'absorption remontait jusqu'à 97%. Avec un régime sans saccharose ni gluten, les lipides fécaux demeuraient aux alentours de 2 g par 24 heures.

La malade de François (39), avait à l'âge de 6 mois une stéatorrhée (5,15 g p. 100 de graisses neutres ; 2,59% d'acides gras ; absorption 79,8%) qui fit mettre l'enfant au régime coeliaque.

Dans leurs cas Rey et Frezal ont rapporté la stéatorrhée à l'aspect de « jéjunite non spécifique », à l'atrophie des villosités qu'ils ont constatée. La stéatorrhée disparaît en même temps que la muqueuse se répare.

Les résultats que nous avons obtenus, chez notre malade, à l'épreuve du transit lipidique, s'accordent avec l'opinion de Rey et collaborateurs. L'intolérance au saccharose peut s'accompagner d'un trouble important de l'absorption intestinale et d'une stéatorrhée.

C. — LES AUTRES ÉLÉMENTS DU BILAN BIOLOGIQUE

On pourra être amené à pratiquer de nombreux examens complémentaires soit pour éliminer une autre cause possible du syndrome dyspeptique, soit pour apprécier le retentissement de l'affection sur les grandes fonctions de l'organisme.

L'examen radiologique du tube digestif n'est d'aucun secours pour le diagnostic, mais permet d'éliminer une malformation. Dans un cas existait une hernie hiatale.

Dans presque toutes les observations, les tests permettant le diagnostic de la fibrose kystique du pancréas ou de la maladie coeliaque ont été effectués. Ils ont toujours été normaux. Seul, Clément (12) a signalé l'association d'une intolérance au saccharose et d'une intolérance au gluten.

L'examen des urines n'a qu'un intérêt secondaire. Dans aucune observation n'ont été signalés des troubles du fonctionnement rénal comme on peut en trouver dans les intolérances au lactose. Il peut exister une méliturie, notamment au cours des épreuves de charge en saccharose, mais cette saccharosurie est loin d'être constante et sa valeur reste réduite du fait de sa fréquence au cours des diarrhées de toutes origines. On peut trouver des chiffres de 1 à 2 g par 24 heures, chiffres fréquemment observés chez des sujets normaux.

L'hémogramme montre parfois une anémie modérée. La formule blanche est sans particularités.

En dehors des épisodes de déshydratation les électrolytes du sérum sont normaux.

Les protéines sériques peuvent être perturbées en cas d'hypotrophie importante.

Le lipidogramme était normal dans les quelques cas où il a été étudié.

LE PROBLÈME DES INTOLÉRANCES ASSOCIÉES

1° L'INTOLÉRANCE A L'AMIDON

2° L'INTOLÉRANCE AU MALTOSE

3° L'INTOLÉRANCE A L'ISOMALTOSE

4° LES INTOLÉRANCES AU SACCHAROSE ET A L'ISOMALTOSE SONT-ELLES TOUJOURS LIÉES OU PEUVENT-ELLES EXISTER ISOLÉMENT ?

5° UNE CONCEPTION ÉVOLUTIVE DES INTOLÉRANCES AUX α - GLUCOSIDES

LE PROBLEME DES INTOLERANCES ASSOCIEES

Dans beaucoup d'observations d'intolérance au saccharose, on a noté une mauvaise tolérance clinique à l'amidon, aux dextrines ou au maltose.

Chez notre malade, nous avons eu l'impression que les farines étaient médiocrement tolérées pendant les premiers mois de l'hospitalisation. Par deux fois, l'introduction de crème de riz dans un régime ne contenant pratiquement pas de saccharose (lait albumineux et soupe de carottes), a coïncidé avec une inflexion de la courbe pondérale, mais sans qu'apparaisse une diarrhée franche. Par la suite l'adjonction de 3% de tapioca à un lait saccharosé (GUIGOZ) a coïncidé avc une aggravation nette de la diarrhée et une stagnation pondérale. Ce régime a été néanmoins poursuivi pendant plusieurs mois. Sa tolérance s'est progressivement améliorée et la courbe de poids est redevenue ascendante au bout de quelques semaines, cependant que les selles se normalisaient peu à peu. A la fin de son séjour à la clinique l'enfant tolérait très bien des bouillies non sucrées.

En ce qui concerne le dextrine-maltose, nous avons constaté une excellente tolérance d'un lait albumineux qui en contient une quantité importance (PROTILAC dont la poudre contient 24,7% de dextrine-maltose). Cependant un essai d'alimentation avec un babeurre non saccharosé (ELEDON) additionné de 5% d'une préparation de dextrine-maltose (NURTOMALT dont la poudre contient 30% de maltose et 67% de dextrine) s'est soldée par un échec. Chute de poids et reprise de la diarrhée ont fait abandonner ce régime au bout de 48 heures la quantité de dextrine-maltose qu'il renfermait (50 g environ) n'était cependant pas très supérieure à celle apportée par le lait albumineux (37 g environ).

L'épreuve d'hyperglycémie à l'amidon que nous avons faite semble normale.

Nous allons essayer de voir comment les différents auteurs ont essayé d'expliquer ces intolérances à d'autres glucides que le saccharose.

1. — L'INTOLÉRANCE A L'AMIDON

Nous avons vu que les amylases hydrolysaient l'amidon en un mélange de glucose, de maltose, d'isomaltose et de quelques oligosaccharides à chaine linéaire ou ramifiée. Une intolérance à l'amidon lui-même signifierait un défaut d'activité amylasique. On peut trouver un tel déficit dans des affections pancréatiques, ce n'est pas le cas ici.

De nombreux auteurs ont effectué des tubages duodénaux et ont constaté une *activité amylasique normale du contenu intestinal.* Cependant Nordio, La Medica et Vignolo (52) ont émis une hypothèse curieuse. Leur malade tolérait mal l'amidon. Les épreuves de charge en amidon et en dextrines donnaient des courbes plates. Les auteurs ont fait une étude chromatographique de la digestion de l'amidon, in vitro, en présence de suc duodénal du malade. Ils ont vu apparaître des dextrines, mais pas de maltose. Cependant le taux d'amylase déterminé par les méthodes ordinaires était normal. Nordio et ses collaborateurs ont admis un déficit de la « fonction saccharifiante de l'amylase » lié à quelque altération de la molécule d'amylase ou à quelque inhibition non définie.

En présence d'une activité amylasique normale, une mauvaise tolérance de l'amidon peut encore être due à un défaut d'activité maltasique ou isomaltasique.

2. — L'INTOLÉRANCE AU MALTOSE

Dahlqvist (24) a établi qu'il existe quatre maltases dans la muqueuse intestinale humaine. On peut envisager, d'un point de vue théorique, les conséquences d'un déficit isolé de chacune des maltases.

— Une absence de maltase I a entraînera un défaut d'utilisation de l'isomaltose et la disparition de la moitié de l'activité maltasique.

— Une absence de maltase I b entraînera un défaut d'utilisation du saccharose et la disparition de 25% seulement de l'activité maltasique. Une intolérance clinique au maltose a donc peu de chances de survenir dans ce cas.

— Une absence isolée de maltase II ou de maltase III ne devrait pas avoir de traduction clinique importante, puisqu'à elle deux, elles ne représentent que le quart de l'activité maltasique totale.

Une intolérance au saccharose doit donc s'accompagner d'un déficit de l'activité maltasique, qui est modéré et ne donne pas nécessairement des signes cliniques.

C'est Weijers (65) qui, le premier, a observé une intolérance au maltose. De ses trois malades, la première seule tolérait mal l'amidon. Pendant six semaines, l'enfant reçut un régime à base de glucose. Le transit intestinal fut normal. Lorsqu'on remplaça le glucose par une quantité équivalente de farine de blé, la diarrhée réapparut.

L'épreuve de charge en amidon (2 g/kg) ne montra qu'une flèche d'hyperglycémie inférieure à 0,10 g/l à deux reprises, de l'ordre de 0,25 g/l huit mois plus tard, alors que chez des témoins, la flèche fut d'au moins 0,40 g/l. En faisant une épreuve de charge avec amidon + maltase, Weijers obtint à deux reprises des hyperglycémies de l'ordre de 0,50 g/l.

Avec le maltose seul (2g /kg) il n'obtint qu'une hyperglycémie à 0,20 g/l (alors que chez les témoins elle était supérieure à 0,50g/l).

A l'épreuve de charge en maltose +maltase, la flèche d'hyperglycémie fut de l'ordre de 0,50 g une première fois, de 1,10 g une autre fois.

Le liquide duodénal avait une activité amylasique normale.

Weijers conclut que chez sa malade, l'intolérance aux amidons était due à un défaut en maltase.

Il convient de noter que l'épreuve de charge en maltose ne donne pas toujours des flèches d'hyperglycémie très importantes chez les sujets normaux. Dans les observations d'intolérance au saccharose, les flèches d'hyperglycémie obtenues sont très variables, de même que le degré de la tolérance clinique au maltose.

Une intolérance complète au maltose suppose l'absence des quatre maltases.

3. — L'INTOLÉRANCE A L'ISOMALTOSE

C'est Prader (56) qui a, le premier, soupçonné la possibilité d'un déficit isomaltasique. De ses cinq malades, deux avaient une diarrhée provoquée par un mélange de dextrine-maltose. Cependant, il n'existait pas d'intolérance manifeste au maltose. La flèche d'hyperglycémie au maltose était suffisante. Ni une charge unique, ni un apport de maltose pendant plusieurs jours ne modifiaient les selles. Enfin, la chromatographie des selles ne montrait ni glucose, ni maltose.

Prader, ne pouvant pas se procurer d'isomaltose, eut l'idée de réaliser une charge en palatinose, sucre qui a une structure voisine.

Il a utilisé le palatinose à la dose de 50 g/m² chez six témoins de 18 mois à 36 ans, il a trouvé une hyperglycémie de 0,13 à 0,45 g, les selles demeurèrent normales ne contenant pas de sucre. Chez les trois malades où il effectua l'épreuve, il n'y eut pas d'hyperglycémie et il survint une diarrhée acide, riche en acide lactique et en palatinose. Le palatinose entraîna également de la diarrhée chez le père de deux des malades.

Gorouben et collaborateurs (41) ont effectué ce test chez leurs malades (2 g/kg). Il n'y eut jamais d'hyperglycémie notable. Seule, la malade n° 2, âgée de 6 ans 1/2 n'eut pas de palatinose dans l'urine et garda des selles normales. Tous les autres eurent une poussée de diarrhée précoce, riche en acide lactique, contenant de grandes quantités de palatinose.

Ils ont également effectué ce test chez sept témoins tous âgés de moins de un an (2 g/kg).

Dans tous les cas, les urines contenaient du palatinose.

Dans aucun cas il n'y eut d'hyperglycémie supérieure à 0,10 g/l.

Un seul de ces témoins eut une diarrhée acide, contenant une grande quantité de palatinose, mais il avait depuis la veille une petite diarrhée à colibacilles. Les six autres gardèrent des selles normales, sans aucun sucre.

Cependant (Auricchio, Dahlqvist, Mürset et Parker) (3) ont pu préparer un mélange de 1-6 α oligosaccharides, contenant principalement de l'isomaltose et de l'isomaltotriose, mais pas de glucose Ils ont fait une épreuve de charge avec ce mélange chez quatre des cinq malades de Prader (seul le malade n° 3 n'a pas pu être testé). Dans tous les cas la courbe a été très plate et l'épreuve a provoqué une diarrhée acide. On a pu retrouver de grandes quantités d'isomaltose dans les selles. Chez les témoins la montée glycémique a été normale et l'épreuve n'a pas entraîné de diarrhée.

Enfin, Dahlqvist, Auricchio, Semenza et Prader (26) ont pu prouver que l'isomaltase était bien responsable de l'hydrolyse et de l'isomaltose, et du palatinose et du mélange des 1-6 α oligosaccharides.

Anderson et collaborateurs (1) ont pu apporter la preuve directe du déficit isomaltasique chez leurs deux malades intolérants au saccharose.

En conclusion, un certain nombre de malades intolérants au saccharose sont également intolérants à l'isomaltose, ce qui suppose l'association d'un déficit en maltase I a et en maltase I b.

4. — LES INTOLÉRANCES AU SACCHAROSE ET L'ISOMALTOSE SONT-ELLES TOUJOURS LIÉES OU PEUVENT-ELLES EXISTER ISOLÉMENT ?

Les études de Prader, Auricchio et collaborateurs pouvaient faire croire que les intolérances au saccharose et à l'isomaltose étaient toujours associées. Les résultats d'Anderson confirmaient cette impression ; Durand et La Medica (33) ont publié récemment l'observation d'un enfant présentant une intolérance à l'amidon, aux dextrines et probablement à l'isomaltose. Une charge avec 1,5 g/kg d'un mélange de 1,6 α oligosaccharides donnait une courbe plate. La malade avait des selles liquides avec un pH bas et une teneur élevée en glucose. Les épreuves de charge en saccharose et en maltose donnaient une courbe normale. Avec les dextrines et l'amidon, la courbe ne s'élevait pas au-dessus de 0,30 g/l et la malade avait des selles liquides riches en glucose et en maltose.

Les déficits en maltase Ia et Ib ne seraient donc pas toujours liés. Leur association fréquente a cependant beaucoup stimulé la curiosité des auteurs. Pour rester fidèles à la théorie généralement admise : un gène = un enzyme, et pour expliquer néanmoins ces déficits enzymatiques associés, l'hypothèse la plus simple imagine qu'une même molécule protéique a plusieurs actions enzymatiques différentes. Selon qu'une mutation affecterait telle ou telle partie de la chaîne protéique, l'intolérance serait isolée ou multiple.

D'autres chercheurs pensent que la synthèse des maltases serait dirigée par plusieurs gènes dont les modifications pourraient entraîner des déficits maltasiques variés.

5. — UNE CONCEPTION ÉVOLUTIVE DES INTOLÉRANCES AUX α GLUCOSIDES

A ce problème de la pluralité des déficits enzymatiques s'ajoute la notion d'une amélioration plus rapide de la tolérance aux amidons que de la tolérance au saccharose, fait déjà signalé par Weijers et sur lequel a insisté Prader.

En reprenant l'ensemble des données de la littérature, Fournier et collaborateurs (38) ont cru pouvoir tracer le schéma évolutif d'une « enzymopathie de groupe » qui affecterait l'ensemble des α- glucosidases intestinales et qui serait la conséquence d'une « maturation pathologique car retardée ».

A partir de la naissance, le taux des quatre maltases augmenterait lentement et de façon parallèle.

On pourrait définir cinq stades.

Le stade 1 très transitoire, où aucun α glucoside n'est toléré. Intolérance aux saccharose, maltose et isomaltose.

Le stade 2 durerait deux ans ou plus, la tolérance au maltose devient normale, car toutes les maltases l'attaquent. La sympto-maltologie s'atténue.

Le stade 3 durerait plusieurs années et correspondrait à une intolérance isolée au saccharose qui est apporté en grande quantité par l'alimentation. L'isomaltase atteindrait un taux suffisant pour scinder les liaisons 1-6 de l'amidon et des dextrines, mais l'excès de ces liaisons au cours d'une épreuve de charge en palatinose ou en isomaltose expliquerait que ces épreuves demeurent perturbées.

Le stade 4 verrait la disparition de l'intolérance au saccharose, une intolérance isolée au palatinose permettrait de faire un diagnostic rétrospectif. En effet, l'activité palatinase ne représente que 25 à 30% de l'activité isomaltase (Dahlqvist (25) et l'administration de palatinose révèle encore la réalité du trouble enzymatique.

Le stade 5, l'état normal, est mal séparé du précédent, car en fait, même chez le sujet sain, le palatinose n'est pas capable d'entraîner une élévation franche de la glycémie.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1° LES CAUSES PRINCIPALES DE DYSPEPSIES CHRONIQUES

- Déséquilibres alimentaires
- Parasitoses et infections
- Mucoviscidose
- Maladie cœliaque
- Absence congénitale de β lipoprotéines
- « Intolérance au lait »
- Intolérance au fructose
- Galactosémie
- Lymphocytophtisie essentielle

2° PLACE DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE DANS LE CADRE GÉNÉRAL DES TROUBLES DE LA DIGESTION-ABSORPTION DES GLUCIDES.

Les diarrhées chroniques avec fermentation intestinale exagérée.

- Premier groupe : surcharges alimentaires.
- Deuxième groupe : réduction de la capacité d'absorption des glucides.
  - Entérites.
  - Résections du grêle.
  - « L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif ».
- Troisième groupe : les défauts d'hydrolyse des disaccharides.
  - — primitifs
    - *a*) prématurité
    - *b*) intolérance au lactose
    - *c*) les défauts en α glucosidases
  - — secondaires.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'intérêt de ce chapitre est double, diagnostique et nosologique. Le diagnostic est celui d'une diarrhée chronique. Nous ne ferons qu'énumérer rapidement les principales causes de dyspepsies chroniques, pour étudier de façon plus détaillée la place de l'intolérance au saccharose dans le cadre général des troubles de la digestion-absorption des glucides.

1. — LES CAUSES PRINCIPALES DES DYSPEPSIES CHRONIQUES

• Des déséquilibres alimentaires importants. Plus souvent c'est l'altération de l'état général qui est au premier plan, réalisant un tableau de dystrophie. Les classiques dystrophies du lait de vache et des farineux sont les mieux connues.

• Les parasitoses intestinales : les infections intestinales et en particulier les infections à colibacilles pathogènes. La maladie de Whipple, fort rare chez l'enfant.

• Une atteinte pancréatique, les plus souvent due à une mucoviscidose. Il faudra, dans tous les cas rechercher la trypsine dans les selles et faire un test à la sueur.

• La maladie cœliaque par intolérance à la gliadine du gluten. Nous avons vu qu'un syndrome de malabsorption, voisin de celui de la maladie cœliaque pouvait être réalisé dans certains cas d'intolérance au saccharose. On a signalé un cas où étaient associées intolérance à la gliadine et au saccharose.

• L'absence congénitale de β lipoprotéines serait révélée par l'étude du lipidogramme.

• Reste le problème de l'intolérance au lait. Dans une observation, Davidson a montré le rôle néfaste d'une protéine du lait, la lactoglobuline β. Le démembrement de « l'intolérance » ou de « l'allergie » au lait n'est certainement pas terminé.

• L'intolérance au fructose, outre l'hépatomégalie et les troubles neurologiques, comporte un syndrome dyspeptique où les vomissements et l'anorexie sont plus marqués que la diarrhée.

• Dans la galactosémie, outre l'ictère et la cataracte, on note une dénutrition avec anorexie, vomissements et diarrhée rebelle.

• Signalons encore la lymphocytophtisie essentielle qui, outre ses signes hématologiques, ses lésions bucco pharyngées, comporte des troubles dyspeptiques, des épisodes diarrhéiques fébriles et récidivants qui peuvent être au premier plan.

2. — PLACE DE L'INTOLÉRANCE AU SACCHAROSE DANS LE CADRE GÉNÉRAL DES TROUBLES DE LA DIGESTION-ABSORPTION DES GLUCIDES

Rossi et Royer (59) proposent de classer les diarrhées chroniques avec fermentation intestinale exagérée en trois groupes :

— Premier groupe : Les surcharges par abus alimentaire des capacités enzymatiques normales d'un intestin grêle normal. On peut garder pour ce groupe la dénomination classique de dyspepsie des farineux.

— Deuxième groupe : Réduction de la capacité d'absorption des glucides, que l'on peut rencontrer dans :

• Des entérites infectieuses prolongées avec forte sécrétion de mucus.

• Les résections étendues du grêle.

• « L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif » syndrome décrit indépendamment par Laplane (46) et Lindqvist (48) en 1962. La symptomatologie est semblable à celle des intolérances aux disaccharides » même début néo natal, même diarhée liquide, même pH acide des selles, qui sont riches en acide lactique, même excrétion fécale des sucres, même aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée lorsqu'on fait ingérer les sucres mal tolérés, même guérison clinique immédiate de la diarrhée dès qu'on supprime de l'alimentation les sucres incriminés ». Il y a intolérance au lactose, au maltose, au glucose, au galactose et à un moindre degré au saccharose et aux amidons, l'intolérance étant fonction des quantités absorbées ainsi que de la fragmentation et

de la prolongation de l'administration des sucres. Le seul sucre bien toléré est le fructose. C'est le seul cétose de l'alimentation et son absorption intestinale est « passive » La relative intolérance au saccharose, qui n'est pas un sucre aldéhydique serait due à un trouble de l'absorption du glucose. La chromatographie des selles montre une grosse tache de glucose et deux petites taches de fructose et de saccharose La charge en glucose + fructose déclanche une diarrhée bien plus violente que le saccharose seul.

— Troisième groupe : Les défauts d'hydrolyse des disaccharides.

Primitifs

a) Intolérance aux disaccharides par prématurité (Durand) (34).

b) *L'intolérance au lactose.* Elle a été décrite en 1958 par Durand (32). Les observations rapportées depuis sont de description moins univoque que les observations d'intolérance au saccharose. On a voulu opposer les formes avec lactosurie et les formes sans lactosurie, ces dernières plus bénignes. La maladie provoque une malnutrition sévère chez le nouveau-né surtout s'il est au sein, puisque le lactose est pratiquement le seul sucre du lait maternel et représente près de 50% de sa valeur calorique.

On n'a jamais établi s'il existait une intolérance associée au cellobiose, lequel n'existe qu'en quantité insignifiante dans notre alimentation.

Le saccharose, le maltose et l'amidon sont bien supportés.

Il s'agit peut-être d'un défaut biochimique permanent et non d'un retard de maturation, car on a trouvé la maladie chez le grand enfant et l'adulte.

L'affection semble héréditaire. Elle a entraîné la mort dans cinq cas.

Pour Durand, la forme avec lactosurie et la forme sans lactosurie ne seraient qu'une seule maladie, plus grave dans le premier cas.

Des malades atteints de l'une ou l'autre forme ont pu guérir grâce à un régime sans lactose.

c) *Les déficits en α glucosidases.* Nous avons discuté le problème de l'association des intolérances au maltose, à l'isomaltose et au saccharose. Durand et La Medica (33) ont décrit en 1963, un

cas d'intolérance isolée à l'isomaltose, François (39) a observé une intolérance isolée au saccharose. La tolérance au tréhalose n'a jamais été étudiée.

Secondaires :

— Déficit transitoire après une entérite. Le problème est certainement important, mais nos connaissances ne sont que très fragmentaires (Durand - Weijers).

— Au cours d'une dystrophie marquée.

— Après résection étendue du grêle.

— Intolérance au lactose dans la lambliase Durand et collaborateurs, dans quatre cas de lambliase ont montré qu'il existait une intolérance au lactose, cependant que le maltose, le saccharose et différents types d'amidons étaient hydrolysés correctement.

CONCLUSIONS

L'étude de 32 observations d'intolérance au saccharose, dont une personnelle, nous permet d'arriver aux conclusions suivantes :

- Le tableau clinique de la maladie est presque stéréotypé :
  - — Le début est précoce, au cours des premières semaines de la vie, dès que le saccharose est introduit dans l'alimentation.
  - — La symptomatologie est faite d'une diarrhée chronique, de type fermentatif, avec des selles acides et mousseuses. Une mauvaise courbe pondérale, des épisodes fébriles, une altération de l'état général sont les conséquences de cette diarrhée.
  - — La guérison survient si l'on supprime le saccharose de l'alimentation ou si l'on ajoute au régime une préparation enzymatique active.

- Les principaux caractères biologiques de l'affection sont :
  - — l'acidité des selles,
  - — l'augmentation de l'excrétion fécale des acides organiques,
  - — l'absence d'hyperglycémie après épreuve de charge en saccharose par voie orale.

- Nous avons discuté l'existence d'une intolérance associée au maltose et à l'isomaltose. A cet égard, beaucoup d'observations sont incomplètes, mais il semble bien qu'un certain degré d'intolérance à ces deux sucres soit très souvent associé à l'intolérance au saccharose, surtout dans les premiers mois de la vie.

- Pour éclairer un peu les problèmes cliniques, nous avons essayé, dans une première partie, de faire une mise au point sur l'hydrolyse et l'absorption des disaccharides. Dahlqvist a séparé un certain nombre d'activités enzymatiques. On essaie actuellement d'isoler les protéines enzymatiques elles-mêmes. La connaissance de leur structure permettra sans doute de résoudre quelques-uns des problèmes de la nosologie et de la génétique de la maladie.

VU

Strasbourg, le 15 février 1964

Pour le Doyen : *l'Assesseur :*

signé : CALLOT.

VU

Strasbourg, le 14 février 1964

Le Président de thèse :

R. SACREZ.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Strasbourg, le 15 février 1964

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université :

J.-F. ANGELLOZ.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson C. M., Messer M., Townley R. R. W., Freeman M., Robinson M. J. — Intestinal isomaltase deficiency in patients with hereditary sucrose and starch intolerance. — *The Lancet*, 1962, 2, p. 556-557.

2. Auricchio S., Dahlqvist A., Mürset G., Prader A. — Intestinal isomaltase deficiency in patients with hereditary sucrose and starch intolerance. — *The Lancet* 1962, I, p. 1303.

3. Auricchio S., Dahlqvist A., Mürset G., Parker A. — Isomaltose intolerance causing decreased ability to utilize dietary starch. — *The Journal of Pediatrics*, 62 (1963), p. 165-176.

4. Auricchio S., Prader A., Mürset G., Witt G. — Saccharose intoleranz. Durchfall infolge hereditären Mangels an intestinaler Saccharase aktivität. — *Helvetica Paediatrica Acta*, 16 (1961), p. 483-505.

5. Bach Ch., Thiriez H., Schaefer P., Cayroche P. — Intolérance au saccharose chez un nourrisson. — *Archives Françaises de Pédiatrie*, 19 (1962), p. 1138-1145.

6. Borgström B. et Dahlqvist A. — Cellular localization solubilization and separation of intestinal glycosidases. — *Acta Chemica Scandinavica*, 12 (1958), p. 1997-2006.

7. Borgström B., Dahlqvist A., Lundh G., Sjovall J. — Studies of intestinal digestion and absorption in the human. — *The Journal of Clinical Investigation*, 36 (1957), p. 1521-1536.

8. Cajori F. A. — The enzyme activity of dogs' intestinal juice and its relation to intestinal digestion. — *The American Journal of Physiology*, 104 (1933), p. 659-668.

9. Carnie J. A., Porteous J. W. — The invertase activity of rabbit small intestine. — *The Biochimical Journal*, 85 (1962), p. 450-456.

10. Carnie J. A., Porteous J. W. — The solubilization, thermolability, chromatographic purification and intracellular distribution of some glycosidases of rabbit small intestine. — *The Biochimical Journal*, 85 (1962), p. 620-629.

11. Chaptal J., Jean R., Dossa D., Meylan P., Guillaumot R., Morel G., Vernier M., Kesch. — Diarrhées chroniques ni infectieuses ni parasitaires du nourrisson. — *Archives Françaises de Pediatrie*, 19 (1962), p. 463-479.

---

*Les références qui n'ont pu être consultées dans l'article original sont marquées d'un astérisque *.*

12. Clément M. — Diarrhées chroniques par déficit de l'hydrolyse intestinale du saccharose. — *Thèse pour le Doctorat en Médecine* n° 680, 83 pages, Paris 1962.

13. Cortesi M., Cevini G. — L'acido lattico nelle feci di bambini della prima infanzia sani e con diarrea. — *Il lattante* 32 (1961), p. 547-552.

14. Crane R. K. — Intestinal absorption of sugars. — *Physiological Reviews* 40 (1960), p. 789-825.

15. Crane R. K. — Hypothesis for mechanism of intestinal active absorption of sugars. — *Federation Proceedings* 21 (1962), p. 891-895.

16. Dahlqvist A. — Studies on the heat inactivation of intestinal invertase, maltase and trehelase. — *Acta Chemica Scandinavica* 13 (1959), p. 945-953.

17. Dahlqvist A. — The separation of intestinal invertase and three different intestinal maltases on TEAE cellulose by gradient elution, frontal analysis and mutual displacement chromatography. — *Acta Chemica Scandinavica* 13 (1959), p. 1817-1827.

18. Dahlqvist A. — Characterization of three different hog intestinal maltases. — *Acta Chemica Scandinavica* 14 (1960), p. 1-8.

19. Dhalqvist A. — Characterization of hog intestinal trehalase. — *Acta Chemica Scandinavica* 14 (1960), p. 9-16.

20. Dahlqvist A. — Characterization of hog intestinal invertase as a glucosidoinvertase. III. Specificity of purified invertase. — *Acta Chemica Scandinavica* 14 (1960), p. 63-71.

21. Dahlqvist A. — Hog intestinal isomaltase activity. — *Acta Chemica Scandinavica* 14 (1960), p. 72-80.

22. Dahlqvist A. — Substrate inhibition of intestinal glycosidases. — *Acta Chemica Scandinavica* 14 (1960), p. 1797-1808.

23. Dahlqvist A. — Hydrolysis of palatinose (Isomaltulose) by pig intestinal glycosidases. — *Acta Chemica Scandinavica* 15 (1961), p. 808-816.

24. Dalhqvist A. — Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolérance. — *The Journal of Clinical Investigation* 41 (1962), p. 463.

25. Dahlqvist A. — The intestinal disaccharidases and disaccharide intolerance. — *Gastroenterology* 43 (1962), p. 694-696.

26. Dalhqvist A., Auricchio S., Semenza G., Prader A. — Human intestinal disaccharidases and hereditary disaccharide intolerance. The hydrolysis of sucrose, isomaltose, palatinose (isomaltulose) and 1,6 α oligosaccharide (isomalto-oligosaccharide) preparation. — *The Journal Of Clinical Investigation* 42 (1963), p. 556-562.

27. Dalhqvist A. et Borgstrom B. — Digestion and absorption of disaccharides in man. — *The Biochemical Journal* 81 (1961), p. 411-418.

28. Dalhqvist A., et Brun A. — Method for the histochemical demonstration of disaccharidase activities : application to invertase and trehalase in some animal tissues. — *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 10 (1962), p. 294-302.

29. Delaitre M., Fonty M. — L'intolérance aux sucres chez le nourrisson — *La Gazette Médicale de France* (1962), p. 213-229.

30. Delaitre M., Fonty M., Varlet, Fourrier. — Diarrhée chronique chez un nourrisson par intolérance au saccharose. — *Archives Françaises de Pediatrie* 18 (1961), p. 1202-1210.

31. Delthil P. — L'intolérance au saccharose chez l'enfant. — *La Presse Médicale* 61 (1953), p. 1643-1645.

32. Durand P. — Lattosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi. — *Minerva pediatrica* 10 (1958), p. 706.

33. Durand P., Lamedica G. M. — Disaccharide intolerance. — *Helvetica Paediatrica Acta* 17 (1962), p. 395-410.

34. Durand P., Martino A. M. — Turbe intestinali chroniche da deficienza degli enzimi digestivi. Considerazioni sulle diarree da deficienza dell attività lattasica. — *Minerva Dietologica* 1961 (1), p. 79-81.

35. Durand P., Martino A. M., La Medica G. M. — Diagnosis of carbohydrate intolerance by stool chromatography. — *The Lancet* (1961-II), p. 374.

36. Etienne M., Laplane R. — Les diarrhées chroniques du nourrisson par intolérance aux sucres. — *La Gazette Médicale de France* (1963), p. 209-221.

37. Fontan A., Verger P., Battin J. J. — L'intolérance au saccharose. A propos de deux cas. — *Archives Françaises de Pédiatrie* 20 (1963), p. 867-873.

38. Fournier A., Ducoulombier H., Pauli A., Devin P. et Patigny E. — Intolérance au saccharose : Enzymopathie complexe — *Société de Pédiatrie de l'Est et du Nord*. Séance du 5 juin 1963. Evian. Non encore publié.

39. François R.,, Frederich A., Vicens-Calvet E., Bertrand M. Ruitton-Ugliengo. — Intolérance isolée au saccharose. — *Pédiatrie* 18 (1963), p. 563-579.

40. Frezal J., Rey J. — Diarrhées par déficit enzymatique de la digestion des sucres. — *La Revue de Médecine* 68 (1962), p. 99-104.

41. Gorouben J. G., Bedu J., Le Balle J. C., Grumbach R., Yonger J., Weill J., Kaplan M. — L'intolérance au saccharose. Etude clinique et biologique de cinq cas. — *Archives Françaises de Pédiatrie* 20 (1963), p. 253-283.

42. Grenet P., Lestradet H., Dugas M., Iniguez M., Gourgon R. — Absence de saccharase, cause de diarrhée chronique chez un nourrisson. — *Archives Françaises de Pediatrie* 19 (1962), p. 1131-1137.

43. Holzel A., Schwarz V., Sutcliffe K. W. — Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. — *The Lancet* (1959-I), p. 1126-1128.

44. Jensen P. E. — Intolerance of cane sugar as a sequel of an Enzyme Deficiency. — *Acta Pediatrica* 51 (1962), p. 227.

45. Lamy M., Frezal J., Rey J., avec la collaboration de : Nezelof C., Fortier-Beaulieu M. et Jos J. — Les stéatorrhées par troubles de l'absorption intestinale, p. 161-268 in : *Rapports du XIX^e Congrès de l'association des pédiatres de langue française.* Paris, Expansion Scientifique Française 1963.

46. Laplane R., Polonovski C., Etienne M., Debray P., Lods J., Pissarro B. — L'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif (ses rapports avec l'intolérance au lactose et le syndrome coeliaque). — *Archives Françaises de Pédiatrie* 19 (1962), p. 895-944.

47. Leblond C. P. et Walker B. E. — Renewal of cell populations. — *Physiological Reviews* 36 (1956), p. 255-276.

48. Lindqvist B., Meeuwisse G. W. — Chronic diarrhoea caused by monosaccharide malabsorption. — *Acta Paediatrica* 51 (1962), p. 674-685.

49. Meyer K. H. et Gonon W. F. — La dégradation de l'amylose par les α amylases. Recherches sur l'amidon 50. — *Helvetica Chimica Acta* 34 (1951), p. 294-307.

50. Miller D. et Crane R. K. — The digestive function of the epithelium of the small intestine. I. An intracellular locus of disaccharide and sugar phosphate ester hydrolysis. — *Biochimica et Biophysica Acta* 52 (1961), p. 281-292.

51. Miller D. et Crane R. K. — The digestive function of the epithelium of the small intestine. II. Localization of disaccharide hydrolysis in the isolated brush border portion of intestinal epithelial cells. — *Biochimica et Biophysica Acta* 52 (1961), p. 293-298.

52. Nordio S., La Medica G., Vignolo L. — Un caso di diarrea cronica, connatale da intolleranza al sacarrosio ed alle destrine — *Minerva Pediatrica* 13 (1961), p. 1766-1773.

53. Paget M., Coustenoble P. — A propos d'un cas de carence innée en α glucosidase (maltase I b) entraînant une intolérance au saccharose. — *Annales de Biologie Clinique* 20 (1962), p. 987-995.

54. Polonovski C. et Colin J. — Les explorations biologiques en pédiatrie. — *Paris, Expansion Scientifique Française,* 1955.

55. Polonovski C. et Polonovski J. — Physiologie et exploration de la digestion-absorption intestinale chez l'enfant. — En *Rapports du XIX^e Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française.* — Paris. Expansion Scientifique Française, 1963.

56. Prader A., Auricchio S., Mürset G. — Durchfall infolge hereditären Mangels an intestinaler Saccharaseaktivität (Saccharose intoleranz). — *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 91 (1961), p. 465-468.

57. Rey J., Frezal J., Jos J., Bauche P. et Lamy M. — Diarrhée par trouble de l'hydrolyse intestinale du saccharose, du maltose et de l'isomaltose. — *Archives Françaises de Pédiatrie* 20 (1963), p. 381-400..

58. Rosenthal I. M., Cornblath M., Crane R. K. — Congenital intolerance to sucrose and starch presumably caused by hereditary deficiency of specific enzymes in the brush border membrane of the small intestine. — *The Journal of Laboratory and Clinical Medecine* 60 (1962), p. 1012.

59. Rossi E. et Royer P. — Les diarrhées chroniques par insuffisance d'hydrolyse des disaccharides, in Rapports du *XIX^e Congrès de l'Association des pédiatres de langue française*. Tome 1, Paris Expansion Scientifique Française, 1963.

60. Semenza G., Auricchio S. — Chromatographic separation of human intestinal disaccharidases. — *Biochimica et Biophysica acta* 65 (1962), p. 172-175.

61. Ugolev A. — Influence of the surface of the small intestine on enzymatic hydrolysis of starch by enzymes. — *Nature* 188 (1960), p. 588-589.

62. Vopel J.-C. — Contribution à l'étude de l'intolérance au saccharose chez le nourrisson. — *Thèse*, Paris, 1962, 42 pages. A.G.E.M.P.

63. Warter J. et Metais P. — L'exploration fonctionnelle du pancréas exocrine à l'aide du transit lipidique. — *La Semaine des Hôpitaux de Paris. Archives de Biologie Médicale* 30 (1954), B 7 à B 10.

64. Weijers H. A., Van de Kamer J. H., Mossel D. A. A., Dicke W. K. — Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes. — *The Lancet* (1960 II), p. 296-297.

65. Weijers H. A., Van de Kamer J. H., Dicke W. H., Ijsseling J. — Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes I. — *Acta Pædiatrica* 50 (1961), p. 55-71.

66. Weijers H. A., Van de Kamer J. H. — Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes II. — *Acta Paediatrica* 51 (1962), p. 371-374.

67. Weill J., Gorouben J.-C. — Les problèmes actuels de l'intolérance au lait. — *La Revue de Médecine* 3 (1962), p. 105-114.

*68. Weld C. B. — The enterolipomicron a secretion, cité d'après Dahlqvist et Borgstrom (27), Dahlqvist et Brun (28), Miller et Crane (50) (51). — *Canadian journal of Biochemistry and Physiology* 39 (1961), p. 15-22.

69. Wilson T. H. — *Intestinal absorption*. — 263 pages. Philadelphia London Saunders, 1962.

70. Yonis J. Z., Karp M., Garty R. — Diarrhée chronique due à l'insuffisance de l'invertase. — *Harefuah* 62 (1962), p. 408-410.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 19
PHYSIOLOGIE 21
I. L'apport alimentaire des glucides 21
II. La digestion des glucides 21
1° Rappel de quelques notions sur les glucides 21
2° La digestion de l'amidon 22
3° La digestion des disaccharides 26
III. L'absorption intestinale des glucides 35
1° Localisation de l'absorption intestinale des glucides 35
2° Les deux modalités de l'absorption des sucres 36
IV. Une conception de la digestion-absorption du saccharose : La théorie de CRANE 38
V. Le devenir des produits d'hydrolyse du saccharose 40
1° Le glucose - 2° le fructose 40
HISTOIRE CLINIQUE DE NOTRE CAS 41
Etude biologique - Examens complémentaires 49
1° - Etude des selles 49
2° - Etude de l'absorption des graisses 49
3° - Le transit gastro-intestinal 51
4° - Les épreuves d'hyperglycémie provoquée 51
5° - Les autres examens humoraux 53
Description clinique d'ensemble de l'intolérance au saccharose . . 55
1° - L'hérédité 55
2° - Les circonstances d'apparition de la maladie 55
3° - Caractères cliniques de la maladie 56
4° - Evolutions de l'affection 58
Etude physiopathologique et biologique de l'intolérance au saccharose 67
A. - Physiopathologie de l'intolérance au saccharose 67
1° - Le trouble fondamental 67
2° - Les répercussions digestives du défaut d'hydrolyse du saccharose 67
B. - Aspects biologiques de l'intolérance au saccharose 67
1° - L'acidité des selles - Le PH 68
2° - L'excrétion augmentée des acides organiques dans les selles . 68
3° - Les glucides des selles 70
4° - Etude de la flore intestinale 71
5° - Les épreuves de charge en glucides 72
Epreuve de surcharge en saccharose 74
6° - Etude enzymatique et histologique de la muqueuse intestinale 76
7° - L'existence contingente d'une stéatorrhée 76
C. - Les autres éléments du bilan biologique 77
LE PROBLEME DES INTOLERANCES ASSOCIEES 83
1° - Intolérance à l'amidon 84
2° - Intolérance au maltose 84
3° - Intolérance à l'isomaltose 85
4° - Les intolérances au saccharose et l'isomaltose sont-elles toujours liées 87
5° - Une conception évolutive des intolérances aux glucosides . . 87
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 91
1° - Les causes principales de dyspépsies chroniques 91
2° - Place de l'intolérance du saccharose dans les troubles de la digestion 92
CONCLUSIONS 95
BIBLIOGRAPHIE 101

Imprimerie Vésulienne - Vesoul - Dépôt légal 2e trim. 1964 - N° imprim. : 29